

Aus dem
Deutschen Herzzentrum Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Hetzer)

Habilitationsschrift

Therapieprinzipien zur Unterstützung der rechtsventrikulären Funktion nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device

**Zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Innere Medizin**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin
von
Dr. med. Frank-Dietrich Wagner**

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek
Dekan: Prof. Dr. med. Joachim W. Dudenhausen

Eingereicht im September 2001
Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag: 23. April 2002

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
2. Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Medizinische Einrichtungen der RWTH Aachen

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Ventrikuläre mechanische Unterstützungssysteme (Ventrikuläre Assist Devices)	2
1.1.1	Historische Entwicklung	2
1.1.2	Indikationen zur Assist Device-Implantation	4
1.1.3	Kontraindikationen für eine Assist Device-Implantation	5
1.1.4	Unterstützungsformen mit Assist Devices	6
1.2	Rechtsherzversagen nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device	8
1.3	Physiologie und Pathophysiologie des rechten Ventrikels	9
1.4	Pathophysiologie des Rechtsherzversagens nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device	11
1.5	Sekundäre pulmonale Hypertonie bei Herzinsuffizienz	15
1.5.1	Stickstoffoxid (NO)-vermittelte Signaltransduktion	17
1.5.2	NO-vermittelte Vasodilatation zur Aufrechterhaltung eines basalen pulmonalvaskulären Tonus	20
1.5.3	Beeinträchtigung der NO-vermittelten pulmonalen Vasodilatation bei Herzinsuffizienz	21
1.5.4	NO und die Therapie der pulmonalen Hypertonie	21
1.5.5	Endothelin in der Regulation des pulmonalvaskulären Tonus	23
1.5.6	Endothelin und sekundäre pulmonale Hypertonie bei Herzinsuffizienz	24
2.	Fragestellung	26
3.	Material und Methoden	28
3.1	Verwendete linksventrikuläre Assist Devices	28
3.2	Hämodynamische Messungen und Blutgasanalysen	32
3.3	Studie I: Inhalative Verabreichung von NO zur Behandlung einer rechtsventrikulären Dysfunktion nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device	34
3.3.1	Patientenkriterien	34

3.3.2	Linksventrikuläre Assist Device (LVAD)-Systeme	36
3.3.3	Zufuhr von NO	36
3.3.4	Echokardiographische Messungen	37
3.3.5	Studiendesign	38
3.3.6	NO-Auslassversuche	39
3.3.7	Entwöhnung von der inhalativen NO-Therapie	40
3.3.8	Statistische Methoden	40
3.4	Studie II: Konzept zur Unterstützung der rechtsventrikulären Funktion nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device	41
3.4.1	Patientenkriterien	41
3.4.2	LVAD-Systeme	41
3.4.3	Zufuhr von NO	42
3.4.4	Studiendesign	43
3.4.5	Statistische Methoden	44
3.5	Studie III: Modulation von Plasma-Endothelin-1 und Big Endothelin-1 durch inhalative NO-Therapie nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device	45
3.5.1	Patientenkriterien	45
3.5.2	LVAD-Systeme	45
3.5.3	Zufuhr von NO	45
3.5.4	Studiendesign	45
3.5.5	Statistische Methoden	47
4.	Ergebnisse	48
4.1	Studie I: Inhalative Verabreichung von NO zur Behandlung einer rechtsventrikulären Dysfunktion nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device	48
4.1.1	Dosistitration	48
4.1.2	Dauerapplikation von NO	52
4.1.3	Transösophageale Echokardiographie	56
4.1.4	NO-Auslassversuche (NO-„off“-Versuche) zur Evaluierung des Rebound- Phänomens sowie des Zeitverlaufs und des Ausmasses der Erholung der rechtsventrikulären Funktion unter Dauerapplikation von NO	57
4.1.5	Klinische Ergebnisse (Outcome der Patienten)	63

4.2	Studie II: Konzept zur Unterstützung der rechtsventrikulären Funktion nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device	64
4.2.1	Falldemonstration	66
4.2.2	Hämodynamische Effekte und klinische Auswirkungen bezogen auf die Patientengruppe	67
4.2.3	Transösophageale Echokardiographie	74
4.2.4	Klinische Ergebnisse (Outcome der Patienten)	74
4.3	Studie III: Modulation von Plasma Endothelin-1 und Big Endothelin-1 durch inhalative NO-Therapie nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device	75
4.3.1	Verlauf der Plasmaspiegel von Endothelin-1 und Big Endothelin-1	75
4.3.2	Verlauf der hämodynamischen Parameter	77
4.3.3	Korrelationen	80
4.3.4	Plasmakonzentrationsgradienten	84
5.	Diskussion	87
6.	Zusammenfassung	108
7.	Literatur	112
8.	Abkürzungen	132
9.	Danksagung	133
10.	Eidesstattliche Versicherung	134

1. Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist mittlerweile die in westlichen Ländern am häufigsten zu einer stationären Aufnahme führende Erkrankung. Allein in den USA werden jedes Jahr ungefähr 400.000 neue Patienten mit der Diagnose Herzinsuffizienz registriert (1). Die Prognose der Herzinsuffizienz ist bei natürlichem Verlauf, wie die Ergebnisse der Framingham-Studie gezeigt haben, ausgesprochen schlecht und unter einer Therapie mit Digitalis und Diuretika mit einer Mortalität von ca. 50 % in den ersten 5 Jahren nach Auftreten der ersten kardialen Dekompensation assoziiert (2, 3). Durch Einführung der ACE-Inhibitoren in die Herzinsuffizienz-Therapie konnte erstmals eine Verbesserung der Prognose nachgewiesen werden, wobei die Mortalität immer noch erschreckend hoch war (4-6). Eine weitere Senkung der Mortalität konnte durch neue Therapieprinzipien erreicht werden, insbesondere durch die Kombination mit hybriden β -Blockern, die, zusätzlich zu einer Blockade der β -Adrenozeptoren, peripher vasodilatierende Eigenschaften im Sinne einer α -Adrenozeptorenblockade aufweisen (7). Aller Fortschritte in der konservativen Therapie der Herzinsuffizienz ungeachtet sterben allein in den USA jährlich etwa 35.000 Patienten an einer Herzinsuffizienz im Endstadium (8). Gegenwärtig ist die orthotope Herztransplantation immer noch die effektivste Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz mit befriedigenden Langzeitergebnissen (9). Nicht zuletzt aufgrund der mangelnden Bereitschaft zur Organspende in der Bevölkerung werden in fast allen westlichen Ländern rückläufige Zahlen in der Frequenz der Herztransplantation beobachtet. Der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen wurde mit einer Ausweitung der Kriterien zur Akzeptanz von Organen begegnet, die es erlaubt, bei vorsichtiger Risikostratifizierung Organe zu verpflanzen, die früher als nicht transplantabel galten (10). Die Möglichkeiten zur Ausweitung des Pools von Spenderorganen gelten inzwischen als weitgehend ausgereizt. Somit kann einem Großteil der Patienten mit einer terminalen Herzinsuffizienz nicht durch eine orthotope Herztransplantation geholfen werden. Darüber hinaus finden sich bei vielen Patienten Kontraindikationen für eine Organtransplantation.

Angesichts der begrenzten Ressourcen aufgrund des chronischen Mangels an Organ Spendern ist die Entwicklung von Alternativen zur orthotopen Herztransplantation angezeigt.

Die Konstruktion von Assist Devices zur permanenten mechanischen Unterstützung des Kreislaufs ist in den letzten Jahren durch eine stürmische Entwicklung gekennzeichnet. Ursprünglich zur passageren Überbrückung eines zirkulatorischen Schocks nach Kardiotomie konzipiert, hat sie die Möglichkeit der dauerhaften Versorgung mit einem implan-

tierbaren Assist Device in greifbare Nähe rücken lassen. Perspektivisch stellt heute die Implantation eines Assist Device eine echte Alternative zur Herztransplantation dar und ist möglicherweise zukünftig eine akzeptierte Alternative zur medikamentösen Therapie einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (11). Es wurde geschätzt, dass sich der Bedarf an Kunstherzen in den USA im Jahr 2010 auf 70.000 Patienten belaufen wird (12). Inzwischen befindet sich das erste voll implantierbare System (Lion Heart, Arrow Int, Reading, PA, USA), das zur dauerhaften Unterstützung vorgesehen ist, in klinischer Erprobung.

Für die Erfordernisse einer ambulanten dauerhaften Kreislaufunterstützung sind univentrikuläre Systeme in Form des linksventrikulären Assist Device (LVAD) in besonderer Weise geeignet und zugeschnitten. Der intra- und postoperative Verlauf ist häufig durch eine rechtsventrikuläre Dysfunktion bis hin zum fulminanten Rechtsherzversagen kompliziert, der mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität einhergeht und sich nach allgemeiner Vorstellung nicht sicher vorhersagen lässt. Im folgenden sollen therapeutische Prinzipien zur Unterstützung der rechtsventrikulären Funktion erarbeitet werden.

1.1 Ventrikuläre mechanische Unterstützungssysteme (Ventrikuläre Assist Devices)

1.1.1 Historische Entwicklung

Das ventrikuläre Assist Device ist eine heterotope mechanische Pumpe, die den Auswurf des Herzens unterstützt oder ersetzt.

Das erste Ziel zur mechanisch assistierten Kreislaufunterstützung war mit der Entwicklung des kardiopulmonalen Bypasses verwirklicht, mit dem es 1952 erstmals möglich wurde, bei kardiochirurgischen Eingriffen den Kreislauf passager aufrecht zu erhalten (13). In der Folge wurde der kardiopulmonale Bypass auch versuchsweise als temporäres Unterstützungssystem bei Patienten im kardiogenen Schock, beispielsweise bei akutem Myokardinfarkt und fulminanter Lungenembolie, eingesetzt (14, 15). Da schnell erkennbar wurde, dass der kardiopulmonale Bypass zur längerfristigen Kreislaufunterstützung nicht geeignet ist, wurde in den sechziger Jahren die Entwicklung von eigenständigen ventrikulären Unterstützungssystemen angestoßen.

Die Entwicklung und der spätere Einsatz von ventrikulären Assist Devices ist aus zwei unterschiedlichen klinischen Ausgangssituationen hervorgegangen.

Zum einen als Fortsetzung des kardiopulmonalen Bypasses nach Kardiotomie, um eine kurzfristige Erholung des Myokards zu ermöglichen, was 1965 mit dem Einsatz einer Rollerpumpe erstmals gezeigt werden konnte (16). Die Entwicklung eines Linksherzbypasses fand im klinischen Einsatz durch DeBakey erste Verwendung als implantierbarer linksatrio-aortaler Bypass bei Patienten, die nicht vom kardiopulmonalen Bypass zu weanen waren (17, 18). Die Theorie der Gegenpulsation führte zur Entwicklung der intraaortalen Ballonpumpe (IABP), die durch Kantrowitz erstmals klinisch erfolgreich eingesetzt wurde und die erste mechanische Kreislaufunterstützung darstellt, die sich dauerhaft in der klinischen Praxis durchsetzen konnte (19, 20).

Zum anderen wurde mit Zustimmung des Kongresses in den USA ein offizielles Programm durch das National Heart, Lung and Blood Institute aufgelegt mit dem Ziel, ein Spektrum verschiedener Unterstützungssysteme zu entwickeln; diese sollten sich dazu eignen, den Kreislauf passager bis zu einer Erholung der Myokardfunktion zu assistieren, wie ventrikuläre Assist Devices zur mittel- bis längerfristigen Unterstützung bis hin zu voll implantierbaren Kunsterzen, die als kardialer Ersatz gedacht waren (21). Die Entwicklung vollständiger Kunsterzen wurde aufgrund technischer Probleme und medizinischer Komplikationen inzwischen weitgehend aufgegeben. Bis zu den achtziger Jahren wurde zur Kreislaufunterstützung überwiegend die IABP eingesetzt, und über den Einsatz eines ventrikulären Assist Device nur bei unzureichender Augmentierung durch die IABP nachgedacht. Über eine erfolgreiche Unterstützung mit einem LVAD bis zur Transplantation wurde erstmals 1985 berichtet (22). Nach intensiver Entwicklungsarbeit stehen seit den neunziger Jahren verschiedene Assist Devices zur Verfügung, die technisch soweit ausgereift sind, dass eine langfristige Kreislaufunterstützung möglich ist. Hierbei sind die implantierbaren linksventrikulären mechanischen Unterstützungssysteme besonders hervorzuheben, da es sich um Prototypen von permanenten Assist Devices handelt, die als Alternative zur orthotopen Herztransplantation bei terminaler Herzinsuffizienz in Frage kommen.

1.1.2 Indikationen zur Assist Device Implantation

"Rescue support"

Mechanische Kreislaufunterstützung für Stunden bis Tage, um eine rasche myokardiale Erholung zu ermöglichen.

Die Hauptindikation für die Behandlung ist der kardiogene Schock nach Kardiotomie, der ein Abgehen vom kardiopulmonalen Bypass aufgrund eines schweren Pumpversagens des linken oder rechten Ventrikels unmöglich macht. Hiervon sind 0.5-1 % der Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen betroffen. In der Regel kommen zunächst hochdosiert Katecholamine und eine IABP zum Einsatz. Ist der Abgang vom kardiopulmonalen Bypass auch jetzt nicht möglich, stellt sich die Frage der Assist-Implantation unter Berücksichtigung der Kontraindikationen. Ist der Abgang vom kardiopulmonalen Bypass zunächst möglich, aber im weiteren postoperativen Verlauf eine myokardiale Erholung nicht erkennbar und der Patient verbleibt im low-cardiac-output-Syndrom, so kann die Indikation zur Assist-Implantation erneut gegeben sein (23).

"Bridge to heart transplantation"

Mittel- bis langfristige Kreislaufunterstützung für Tage bis Monate bei Transplantationskandidaten, bis ein geeignetes Spenderorgan zugewiesen werden kann. Es wird hierbei zwischen einer notfallmäßigen und elektiven Assist-Implantation unterschieden.

Die notfallmäßige Indikation wird bei Patienten mit akuter oder chronischer terminaler Herzinsuffizienz gestellt, bei denen sich die Hämodynamik trotz maximaler inotroper Therapie und gegebenenfalls IABP-Implantation so rapide verschlechtert, dass innerhalb von Stunden oder Tagen mit dem Eintritt des Todes gerechnet werden muss. Die klinische Herausforderung besteht darin, Patienten mit drohenden ischämischen Organschäden so rechtzeitig zur Assist-Implantation auszuwählen, dass eine Intervention aufgrund irreversibler Organschäden nicht zu spät kommt.

Die mehr elektive Indikation sieht die Implantation bei Transplantationskandidaten vor, bei denen unter maximaler konservativer Therapie zwar marginale, aber noch stabile Kreislaufverhältnisse sowie eine ausreichende Organperfusion bei dauerhafter Immobilität und Hospitalisierung vorliegen und mit einer oft monatelangen Wartezeit auf der Transplanta-

tionsliste zu rechnen ist. Ob sich durch eine Assist-Implantation die Transplantationsergebnisse zusätzlich verbessern lassen, da sich die Patienten vor der Herztransplantation von ihrem Organversagen und ihrer kardialen Kachexie erholen können, bleibt abzuwarten (24-26).

“Bridge to myocardial recovery”

Bei ausgewählten Patienten kann sich unter vollständiger Entlastung durch ein Assist Device innerhalb von Wochen bis Monaten die Myokardfunktion so weitgehend erholen, dass das Assist Device erfolgreich explantiert werden kann. In erster Linie wird dies Patienten mit einer akuten Myokarditis betreffen. Eine myokardiale Erholung wurde aber auch bei Patienten mit dilatativer oder ischämischer Kardiomyopathie beschrieben, wobei bislang hierfür nur begrenzte Erfahrungen vorliegen (27-29).

“Permanent Assist Device”

Inzwischen stehen Assist Devices zur Verfügung, die auf einen dauerhaften Einsatz ausgelegt sind. Die Voraussetzung hierfür ist ein über Jahre störungsfrei arbeitendes System, das dem Patienten gleichzeitig ein Optimum an Bewegungsmöglichkeit garantiert. Zum gegenwärtigen Stand ist die permanente Implantation eines Assist Device nur für Patienten vorgesehen, bei denen Kontraindikationen für eine Herztransplantation vorliegen. Von den weiteren Erfahrungen wird abhängen, ob Assist Devices sich zu einer akzeptierten Alternative zur Herztransplantation und möglicherweise zur Therapie einer terminalen Herzinsuffizienz entwickeln.

1.1.3 Kontraindikationen für eine Assist Device-Implantation

Mit wachsender klinischer Erfahrung im Umgang mit Assist Devices haben sich auch die allgemein akzeptierten Kontraindikationen verschoben oder relativiert.

Ein manifestes biventrikuläres Versagen bei kardiogenem Schock mit weit fortgeschrittenem ischämischen Organversagen wird als Kontraindikation für eine univentrikuläre Unterstützung akzeptiert, wenngleich die Grenzen hier fließend sind.

Generell akzeptierte Kontraindikationen für eine Assist-Implantation sind irreversible Schäden des Zentralnervensystems, eine fortgeschrittene hepatische Schädigung, ein irreversibles pulmonales Versagen, unkontrollierbare Gerinnungsstörungen, Sepsis und in der Regel eine maligne Grunderkrankung.

Relative Kontraindikationen sind ein akutes Nierenversagen, schwierige psychosoziale Verhältnisse, Infektzeichen unter antibiotischer Therapie, Koagulopathien bei hepatischen Erkrankungen, generalisierte Arteriosklerose und/oder schwere periphere Verschlusskrankheit, nach mechanischem Aortenklappenersatz und ein Alter über 70 Jahre (23, 26).

Bei Patienten, die für ein „rescue support“ bei kardialen Versagen nach Kardiotomie vorgesehen sind, ist kritisch zu evaluieren, ob der kardiochirurgische Eingriff per se erfolgreich war und eine realistische Chance zur Erholung der Myokardfunktion besteht.

Bei Patienten zum „bridge to heart transplantation“ ist vor elektiven Assist-Implantationen die Transplantationsfähigkeit zu überprüfen und die Einwilligung zur Herztransplantation einzuholen. Der pulmonalvaskuläre Widerstand und transpulmonale Gradient müssen in einem für eine Transplantation akzeptablen Bereich liegen, gegebenenfalls ist die Reversibilität eines pulmonalen Hypertonus pharmakologisch auszutesten (30).

Bei der notfallmäßigen Indikation verbleibt in der Regel kein Entscheidungsspielraum zur Evaluierung, sodass eine rasche Entscheidung unter Berücksichtigung der vorhandenen klinischen Daten gefällt werden muss.

1.1.4 Unterstützungsformen mit Assist Devices

Prinzipiell lässt sich zwischen einer univentrikulären und einer biventrikulären Unterstützung unterscheiden.

Bei biventrikulären Unterstützungssystemen handelt es sich regelhaft um extrakorporal gelegene Devices mit einem pneumatischen pulsatilen Antrieb; es waren die ersten Assist Devices, die technisch so ausgereift waren, dass sie eine klinisch breitere Anwendung fanden. Die erforderliche Größe des pneumatischen Antriebs und die extrakorporal gelegenen Pumpen bedingen, dass die Mobilität der damit versorgten Patienten eingeschränkt ist.

Biventrikuläre Systeme kommen heute überwiegend noch bei manifestem biventrikulärem Versagen und bei moribunden Patienten mit fortgeschrittenem Organversagen zum Einsatz, das heißt bei Patienten im kardiogenen Schock mit aufgrund der Hypoperfusion sich rasch verschlechternden Organfunktionen, wie akutem Nierenversagen, Anstieg der Transaminasen und metabolischer Azidose.

Zur univentrikulären Unterstützung stehen eine Reihe unterschiedlicher Antriebe zur Verfügung, die sich nicht in eine allgemeine Klassifikation einordnen lassen. Es wird zwischen extrakorporal gelegenen und implantierbaren Antrieben unterschieden. Univentrikuläre Assist Devices kommen überwiegend als linksventrikuläre Unterstützungssysteme zur Anwendung. Einige Antriebe sind auch zur rechtsventrikulären Unterstützung einsetzbar, wobei sich die Indikationen auf ein therapierefraktäres Rechtsherzversagen nach Herztransplantation, nach Implantation eines LVAD oder im Rahmen von Klappen- und kornarchirurgischen Eingriffen beschränken.

Gedacht ist hier an eine passagere Unterstützung bis zur Erholung der Rechtsherzfunktion, die dann eine Explantation des Device vorsieht.

Implantierbare LVAD mit elektrischem Antrieb haben den großen Vorteil, dass sie dem Patienten ein großes Maß an Bewegungsfreiheit schenken und damit ein weitgehend normales Leben in ambulanter Betreuung ermöglichen. Nach wie vor kommen auch pneumatische Systeme mit extrakorporaler oder implantierbarer Pumpe zum Einsatz. Beiden ist wiederum zueigen, dass die Antriebskonsole konstruktionsbedingt schwer und groß ist. Inzwischen stehen implantierbare Antriebe klinisch zur Verfügung, die sich elektromechanischer und elektromagnetischer Verfahren bedienen. Bei fast allen Systemen handelt es sich um Pumpen mit pulsatilem Blutfluss. In klinischer Erprobung befinden sich auch drei implantierbare elektrisch angetriebene axiale Pumpen, die einen nichtpulsatilen kontinuierlichen Fluss erzeugen.

Die gegenwärtige Entwicklung konzentriert sich auf voll implantierbare elektrische Antriebe, die ihre Energiezufuhr perkutan nach dem Induktionsprinzip erhalten und dem Ideal einer permanenten Unterstützung am nächsten kommen. Das erste derartige Device befindet sich in klinischer Erprobung (Lion Heart, Arrow Int, Reading, PA, USA).

1.2 Rechtsherzversagen nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device

Bei Patienten mit Stauungsherzinsuffizienz stellt sich im Rahmen der Grunderkrankung häufig ein sekundärer pulmonaler Hypertonus ein. Die Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf kann nach Implantation eines LVAD ein Rechtsherzversagen mit konsekutivem low-cardiac-output-Syndrom auslösen und zum Kollabieren des Kreislaufs führen.

Zwar konnte gezeigt werden, dass die Implantation eines LVAD den Kreislauf von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz effektiv unterstützt, und dass die univentrikuläre Unterstützung auch bei der Mehrzahl der Patienten mit biventrikulärer Herzinsuffizienz erfolgreich eingesetzt werden kann (11, 31, 32); aber selbst wenn bei der Evaluierung zur elektiven Assist-Implantation die pulmonalarteriellen Drucke und der pulmonalvaskuläre Widerstand bezüglich der Auswahl von Patienten sorgfältige Beachtung finden und diese in einem für eine Herztransplantation akzeptablen Bereich liegen, ist eine rechtsventrikuläre Dysfunktion nach LVAD-Implantation häufig und lässt sich präoperativ bezüglich des Auftretens bei einem Patienten nicht sicher vorhersagen (33).

Die Inzidenz eines Rechtsherzversagens nach LVAD-Implantation wird mit 20-40 % angegeben und ist mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden (30). Ein manifestes Rechtsherzversagen ist häufig refraktär auf eine Therapie mit Inotropika und systemischen Vasodilantien, sodass als letzte Interventionsmöglichkeit oft nur die zusätzliche Implantation eines rechtsventrikulären Assist Device (RVAD) übrig bleibt (34-36). Aber auch die sekundäre Implantation eines RVAD geht als invasives Vorgehen mit einer weiteren Erhöhung von Morbidität und Mortalität einher (37). Auch unter günstigen Voraussetzungen verlängert sich zumindest die Operationsdauer wesentlich, es ist eine erneute Zeit am kardiopulmonalen Bypass erforderlich, und es bestehen erhebliche Blutungsrisiken (38). Wenngleich sich durch die RVAD-Implantation ein low-cardiac-output-Syndrom effektiv behandeln läßt, so ist die Mobilisierung des Patienten eingeschränkt und nach Erholung der rechtsventrikulären Funktion ein erneutes operatives Vorgehen zur RVAD-Explantation erforderlich.

Das Verhindern eines Rechtsherzversagens und die Unterstützung der rechtsventrikulären Funktion in der postoperativen Phase ist daher eine therapeutische Herausforderung, die bislang durch eine konventionelle Therapie mit Katecholaminen, Phosphodiesterase-Inhibitoren, Nitraten und die Verabreichung von Prostaglandin E₁ und I₂ nicht gelöst war.

Nach Moon besteht jedoch die wesentliche Determinante, die über das Überleben nach LVAD-Implantation entscheidet, in der Fähigkeit des rechten Ventrikels, genügend Auswurf zu produzieren, um das LVAD selbst zu füllen: „The major determinant of survival after LVAD placement rests in the ability of the RV to provide sufficient output to fill the LVAD itself“ (39).

1.3 Physiologie und Pathophysiologie des rechten Ventrikels

Unter physiologischen Verhältnissen, in Ruhe wie unter körperlicher Belastung, ist der Druck, den der rechte Ventrikel zur Aufrechterhaltung des Herzminutenvolumens (HZV) aufbringen muss, relativ bescheiden. Frühe experimentelle Arbeiten wiesen darauf hin, dass selbst bei ausgedehnter Zerstörung der rechtsventrikulären freien Wand weder der zentralvenöse Druck ansteigt noch das HZV abfällt (40, 41). Der funktionelle Beitrag, den der rechte Ventrikel zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs erbringen muss, scheint daher minimal; der rechte Ventrikel wird als passives Conduit für den Rückstrom des Blutes zum linken Herzen angesehen. Unter den Bedingungen eines normalen pulmonalen Gefäßwiderstands bedient man sich dieses Prinzips bei der Fontan-Operation von kongenitalen Vitiern erfolgreich (42, 43). Lange Zeit war aufgrund dieser pathophysiologischen Vorstellungen und aufgrund der hohen Prävalenz der koronaren Herzkrankheit und der arteriellen Hypertonie das wissenschaftliche Interesse auf den linken Ventrikel fokussiert. Dies führte zu einer Unterschätzung der Bedeutung der Rechtsherzfunktion in der klinischen Medizin (44).

Sobald jedoch der pulmonalvaskuläre Widerstand erhöht ist, zum Beispiel bei einem Linksherzversagen oder einer pulmonalvaskulären Erkrankung, oder wenn der venöse Rückstrom reduziert ist, zum Beispiel bei einer Hypovolämie oder einem erhöhten intrapleuralen Druck, ist der rechte Ventrikel als pulsatile Pumpe von Bedeutung (44).

Die häufigste Ursache für ein Rechtsherzversagen ist ein Linksherzversagen. Andere Ursachen wie ausgedehnte rechtsventrikuläre Myokardinfarkte, chronisch obstruktive oder restriktive Lungenerkrankungen, chronisch rezidivierende Lungenembolien oder eine primär pulmonale Hypertonie sind selten. Die chronische pulmonalvenöse Hypertension, die mit einer chronischen Herzinsuffizienz einhergeht, lässt den pulmonalvaskulären Widerstand

ansteigen und führt zu einer chronischen Druckbelastung des rechten Ventrikels. Die Druckarbeit des rechten Ventrikels nimmt insbesondere bei körperlicher Belastung zu, wenn der linksventrikuläre Füllungsdruck und der pulmonalvenöse Druck dramatisch ansteigen können (45).

Das Ausmass einer pulmonalen Hypertonie hängt unter anderem von der Funktion des rechten Ventrikels ab. Bei plötzlicher Druckbelastung, wie bei einer akuten Lungenembolie, kann der normale rechte Ventrikel beim Erwachsenen systolische Drucke von 45-50 mm Hg aufbringen und wird erst bei weiterem Druckanstieg insuffizient. Der hypertrophierte rechte Ventrikel kann hingegen Systemdrucke aufbringen. Wenn eine bi-ventrikuläre Herzinsuffizienz vorliegt, tritt ein Rechtsherzversagen schon bei relativ niedrigen pulmonalvaskulären Drucken auf, sodass nach formalen Kriterien eine pulmonale Hypertonie gar nicht mehr vorliegen muss, obwohl der pulmonalvaskuläre Widerstand hoch ist (46). Auf diesen Zusammenhang wurde man bei der Evaluierung von Kandidaten zur LVAD-Implantation erst in jüngster Zeit wieder aufmerksam (37).

Der rechte Ventrikel ist physiologischerweise dünnwandig, von trapezförmiger Geometrie und sein Pumpverhalten wurde mit einem Blasebalg verglichen, der in Serie mit einem Niederdruckkreislauf arbeitet, im Unterschied zu der konzentrischen Kontraktion des linken Ventrikels (47). Da der rechte Ventrikel dünn und muskelschwach ist, ist er im Vergleich zum linken Ventrikel besser auf eine Volumen- als auf eine Druckbelastung ausgerichtet. Aus tierexperimentellen Daten ist bekannt, dass bereits eine geringe Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstands zu einer deutlichen Abnahme des rechtsventrikulären Schlagvolumens führt. Im Gegensatz dazu bleibt bei einem vergleichbar großen Anstieg des systemvaskulären Widerstands das linksventrikuläre Schlagvolumen unverändert (48). Umgekehrt ist im Hundemodell eine Erhöhung der Vorlast durch Volumengabe in den linken Vorhof linksventrikulär mit einem mehrfachen an Zunahme der Schlagarbeit verbunden, während bei einer äquivalenten Vorlasterhöhung durch Volumengabe in das rechte Atrium mit Erhöhung des Füllungsdrucks die Schlagarbeit für den rechten Ventrikel im direkten Vergleich nur unwesentlich gesteigert wird (Abbildung 1) (49).

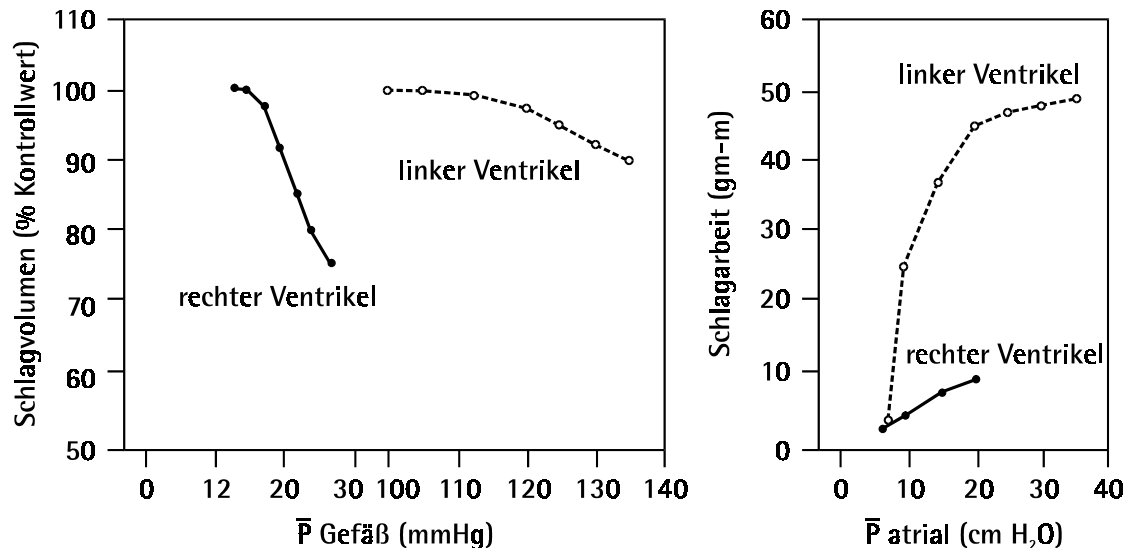


Abb. 1: Einfluß einer Erhöhung von Vorlast und Nachlast auf die rechts- und linksventrikuläre Funktion.

Die linke Abbildung zeigt das Schlagvolumen aufgetragen als Funktion einer unterschiedlich hohen Nachlast, die durch aktive Konstriktion des Pulmonalishauptstamms und der Aorta in Hunden generiert wurde. Eine geringe Zunahme des pulmonalarteriellen Drucks ist mit einer erheblichen Abnahme des rechtsventrikulären Schlagvolumens verbunden. Im Unterschied dazu erhält der linke Ventrikel das Schlagvolumen aufrecht, trotz einer beträchtlichen Zunahme des Aortendrucks.

Die rechte Abbildung zeigt den Effekt einer Erhöhung der Vorlast. Die Kurven der ventrikulären Funktion wurden durch Volumeninfusion in die Vorhöfe von Hunden generiert. Es bestehen erhebliche Unterschiede bzgl. der ventrikulären Schlagarbeit, wenn der rechts- oder linksatriale Druck erhöht werden. So erhöht sich beispielsweise bei Zunahme des Füllungsdrucks um den Faktor vier (z.B. von 5 auf 20 cm H₂O) die linksventrikuläre Schlagarbeit fünfmal mehr als die rechtsventrikuläre.

(aus: Goldhaber SZ, Braunwald E. Pulmonary embolism. In: Braunwald E, ed. Heart disease. Philadelphia : Saunders, 1996: S.1582).

Die Funktion des rechten Ventrikels, betrachtet als isolierte Muskelpumpe, hängt im wesentlichen von drei Faktoren ab: zum einen von dem Druck, gegen den der Ventrikel Blut auswerfen muss, zum anderen vom Füllungsvolumen (unter anderem Frank-Starling-Mechanismus), im weiteren von der Kontraktilität des rechten Ventrikels selber.

1.4 Pathophysiologie des Rechtsherzversagens nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device

Die genauen Mechanismen des Rechtsherzversagens generell sind bisher nicht geklärt. Eine rechtsventrikuläre Dysfunktion ist in der Regel mit einem biventrikulären Versagen assoziiert. Dennoch gibt es gelegentlich Patienten, bei denen ein isoliertes rechtsventrikuläres Problem trotz guter linksventrikulärer Funktion auftritt. Auch bleibt häufig unklar, wa-

rum manche Patienten ein Rechtsherzversagen nach LVAD-Implantation entwickeln, und andere wiederum nicht (50).

Die Entlastung des linken Ventrikels durch ein LVAD wurde sowohl mit günstigen als auch mit deletären Auswirkungen auf die Determinanten der rechtsventrikulären Funktion wie Vorlast, Nachlast und Kontraktilität in Verbindung gebracht.

Tierexperimentelle Studien am offenen Thorax haben teilweise gezeigt, dass unter Entlastung des linken Ventrikels durch ein Assist Device die rechtsventrikuläre Nachlast zwar abnimmt, gleichzeitig aber die rechtsventrikuläre Kontraktilität um so mehr eingeschränkt wird, je stärker das LVAD den Systemkreislauf unterstützt (51-54). Unter partieller LVAD-Unterstützung fanden andere Untersucher keine Veränderung der rechtsventrikulären Vorlast und Kontraktilität, was den Schluss zuließ, dass durch eine Zunahme des venösen Rückflusses eine bereits vorbestehende rechtsventrikuläre Dysfunktion demaskiert wird (55). Schlussendlich finden sich experimentelle und klinische Studien, die sogar von einer Verbesserung von Funktion und Auswurf des rechten Ventrikels durch eine LVAD-Unterstützung ausgehen (31, 56-58).

Eine signifikante Beeinträchtigung der rechtsventrikulären systolischen Mechanik wurde zwar beschrieben, aber ohne dass diese die Effizienz des rechten Ventrikels beeinträchtigen soll, da durch einen Abfall der rechtsventrikulären Nachlast und einen Anstieg der Vorlast die negativen Einflüsse auf die Kontraktilität ausgeglichen werden (39). Auch die diastolische Funktion, selbst unter den experimentellen Bedingungen einer rechtsventrikulären Ischämie, soll unter LVAD-Entlastung erhalten bleiben (59).

Eine Rolle wurde auch dem Shift des interventrikulären Septums nach links unter LVAD-Entlastung zugeschrieben, der zu einer Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Funktion führen kann, insbesondere wenn eine Ischämie des interventrikulären Septums auftritt (60-62).

Trotz der Vielzahl der tierexperimentellen und klinischen Studien, um die Effekte der LVAD-Unterstützung auf die rechtsventrikuläre Funktion zu beschreiben und die Mechanismen des Rechtsherzversagens aufzuklären, sind die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen pathophysiologischen und experimentellen Bedingungen, unter denen diese Studien durchgeführt wurden, uneinheitlich (39).

Letztlich ist der Netto-Effekt der LVAD-Entlastung auf die globale rechtsventrikuläre Funktion unter verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen unterschiedlich. Die zwei Ziele, die die LVAD-Implantation verfolgt, sind zum einen den systemischen Fluss aufrechtzuerhalten und zum anderen den Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels zu reduzieren. Die negativen Auswirkungen auf die Rechtsherzfunktion gewinnen dabei an Bedeutung, je ausgeprägter das LVAD den linken Ventrikel entlastet.

In Studien mit normaler Rechtsherzfunktion mag die Pumpleistung des rechten Ventrikels nach LVAD-Implantation unverändert sein; dies kann sich aber unter den Bedingungen eines ischämischen oder dilatierten rechten Ventrikels grundlegend ändern (39). Die mechanische Unterstützung von nur einem Ventrikel in einem Patienten mit biventrikulärem Versagen kann eine vorbestehende Dysfunktion des nicht unterstützten Ventrikels zum Tragen bringen, während in einem Patienten mit normaler rechtsventrikulärer Funktion und low-cardiac-output-Syndrom sich die rechtsventrikuläre Funktion nach LVAD-Implantation sogar verbessern kann (31).

Unter den Bedingungen einer chronischen Druckbelastung des rechten Ventrikels soll aufgrund der interventrikulären Dependanz die systolische rechtsventrikuläre Funktion in Beziehung stehen zur linksventrikulären diastolischen Funktion beziehungsweise von dieser abhängen (63).

Die Entlastung durch ein LVAD kann zu einer substantiellen Veränderung der normalen hämodynamischen und anatomischen mechanischen Interaktion zwischen rechtem und linkem Ventrikel führen. Die Auswirkungen auf die rechtsventrikuläre Funktion hängen zum einen von der individuellen kardiopulmonalen Situation des Patienten ab und zum anderen von den Veränderungen, die das LVAD direkt auf die Determinanten der Rechtsherzfunktion ausübt. Dabei spielt eine Rolle, dass im Gegensatz zu der normalen Schaltung der beiden Ventrikel in Serie das LVAD parallel zum linken Ventrikel pumpt und dadurch die rechtsventrikuläre Vor- und Nachlast durch Flussveränderungen und die interventrikuläre Dependanz beeinflusst (Abbildung 2) (56).

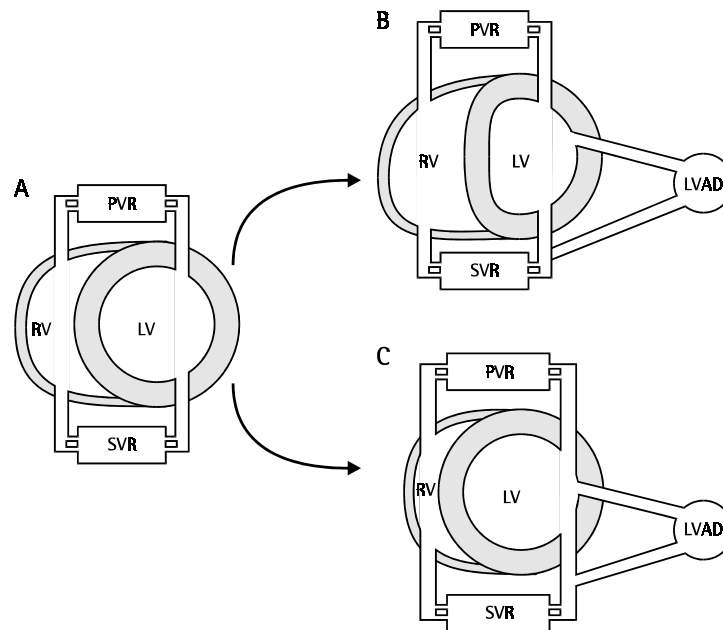


Abb. 2: Die hämodynamische Interaktion zwischen dem rechten (RV) und linken Ventrikel (LV) ist dadurch bedingt, daß das rechte und das linke Herz in Serie geschaltet sind. Beide sind durch den systemischen (SVR) und pulmonalen (PVR) Gefäßwiderstand verbunden; eine mechanische Interaktion ist anatomisch durch das gemeinsame interventrikuläre Septum gegeben (A). Ein LVAD, dass parallel zum linken Ventrikel geschaltet ist (B und C), kann die rechtsventrikuläre Vorlast und Nachlast durch eine Verschiebung von Blutvolumen aus dem pulmonalvaskulären in das systemische Gefäßsystem verändern. Ein LVAD, dass den linken Ventrikel entlastet kann zu einem Shift des interventrikulären Septums nach links führen, wenn der transseptale Gradient abnimmt (B). Unter der Voraussetzung, dass der pulmonalarterielle und rechtsventrikuläre Druck gleichfalls unter dem LVAD abnehmen, können beide Ventrikel entlastet werden (C). (aus: Farrar DJ, Compton PG, Hershon JJ, Hill JD. Right ventricular function in an operating room model of mechanical left ventricular assistance and its effects in patients with depressed left ventricular function. *Circulation* 1985; 72: S. 1284).

Die hohe Inzidenz des Rechtsherzversagen nach LVAD-Implantation in der klinischen Praxis spiegelt wahrscheinlich am ehesten die Tatsache wieder, dass bei Patienten, die einer mechanischen Unterstützung mit einem Assist Device bedürfen, eine biventrikuläre Herzinsuffizienz sehr viel stärker ausgeprägt ist, als dies in experimentellen Studien nachvollzogen werden kann.

Obwohl die Entlastung des linken Ventrikels die passive pulmonalvenöse Stauung beheben und so die rechtsventrikuläre Nachlast bei Patienten mit versagendem linken Ventrikel senken kann, profitieren Patienten mit erhöhtem pulmonalvaskulären Widerstand nicht von einem Abfall der linksventrikulären Füllungsdrucke. Der Anstieg des Flusses in der Pulmonalarterie, verbunden mit einer höheren rechtsventrikulären Vorlast und einem Anstieg des rechtsventrikulären Auswurfs, kann aufgrund der mangelnden Compliance der Lungenstrombahn zu einem Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast führen und somit zu einem Versagen des rechten Ventrikels. Dies bedeutet, dass der rechte Ventrikel unter diesen

Bedingungen aufgrund seiner eingeschränkten Pumpleistung nicht in der Lage ist, mit dem Auswurf, der durch das LVAD erreicht wird, gleichzuziehen.

Die Effekte, die das LVAD auf die rechtsventrikuläre Funktion auslöst, hängen von dem zugrundeliegenden pathophysiologischen Zustand des individuellen Patienten ab. Da die meisten Studien gezeigt haben, dass der rechte Ventrikel in besonderer Weise nachlastabhängig ist, kommt der sekundären pulmonalen Hypertonie in der Therapie nach Implantation eines LVAD besondere Bedeutung zu.

1.5 Sekundäre pulmonale Hypertonie bei Herzinsuffizienz

Der Lungenkreislauf ist physiologischerweise ein Niederdrucksystem. Der normale systolische pulmonalarterielle Druck ist ≤ 25 mm Hg, und der pulmonalvaskuläre Widerstand beträgt weniger als ein zehntel dessen der systemischen Zirkulation (64). Das Gefäßbett des Lungenkreislaufs kann eine erhebliche Zunahme des Blutflusses verkraften, wie zum Beispiel unter körperlicher Belastung oder dem plötzlichen Verschluss einer Pulmonalarterie, ohne dass der pulmonalarterielle Druck wesentlich ansteigt (65, 66).

Der Lungenkreislauf ist die entscheidende Größe für die rechtsventrikuläre Nachlast und somit bestimmend für den rechtsventrikulären Auswurf. Wie oben ausgeführt kann der dünnwandige, dehnbare rechte Ventrikel zwar eine erhebliche Zunahme des venösen Rückstroms ohne Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks verkraften, aber selbst ein relativ geringer, akuter Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands kann ein Rechtsherzversagen auslösen. Über den Lungenkreislauf regelt sich auch der venöse Rückstrom zum linken Ventrikel und verhindert physiologisch einen überproportionalen Anstieg der linksventrikulären Vorlast. Eine sekundäre pulmonale Hypertonie, ausgelöst durch eine chronische Herzinsuffizienz, führt zu einem Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast und linksventrikulären Vorlast und kann eine weitergehende myokardiale Dysfunktion nach sich ziehen.

Eine pulmonale Hypertonie liegt vor, wenn der systolische pulmonalarterielle Druck auf über 30 mm Hg ansteigt oder der mittlere pulmonalarterielle Druck Werte über 20 mm Hg erreicht. Bei einer chronisch linksventrikulären Dysfunktion ist der Anstieg des linksventrikulären Füllungsdrucks mit einer passiven Erhöhung des pulmonalvenösen Drucks

infolge eines Rückstaus vor dem linken Herzen verbunden. Die pulmonalvenöse Stauung kann zu einem Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands führen, wodurch sich der transpulmonale Druckgradient erhöht, der sich auf den pulmonalvenösen Druck addiert. Der pulmonalarterielle Druck hängt im weiteren von der rechtsventrikulären Funktion ab. Obwohl der normale rechte Ventrikel, wie oben ausgeführt, systolische Drücke von maximal 45-50 mm Hg aufbringen kann, sind wesentlich höhere Drücke möglich, wenn eine pulmonale Hypertonie sich langsam entwickelt und der rechte Ventrikel die Fähigkeit hat zu hypertrophieren. Umgekehrt kann bei einem versagenden rechten Ventrikel der gemessene pulmonalarterielle Druck relativ gering sein, obwohl ein hoher pulmonalvaskulärer Widerstand vorliegt (67).

Auch wenn sie nicht bei jedem Patienten uniform zu finden sind, so sind doch eine Reihe von pathologischen Veränderungen der Lunge für eine chronische pulmonale Hypertonie, gleich welcher Ätiologie, typisch. Im Unterschied zu der normalen Gefäßauskleidung der Pulmonalarterien mit einer einreihigen Endothelzellschicht tritt eine fokale Proliferation endothelialer Zellen auf, die als „plexiforme Läsionen“ bezeichnet werden und das arterielle Gefäßlumen einengen können. Daneben kann das Gefäßlumen durch fokale lamelläre Formationen von Endothelzellen und Komponenten extrazellulärer Matrix verengt werden, die auch mit dem Ausdruck „onionskin lesions“ oder Zwiebelschalenläsionen belegt werden. Häufig tritt eine subintimale Proliferation auf, die durch das Einwandern von glatten Gefäßmuskelzellen und die Ablagerung von extrazellulärer Matrix verursacht wird. Die Media kann durch Hyperplasie von vaskulären Gefäßmuskelzellen erheblich verdickt sein. Zusammenfassend führt die pulmonale Hypertonie zu einem Remodeling der arteriellen Gefäßwand mit pathologischen Veränderungen von elastischen Fasern, intimaler Fibrose und Mediahypertrophie, die auf eine Versteifung der Gefäße und eine herabgesetzte Reaktionsfähigkeit auf Vasodilantien hinausläuft (68).

Die pulmonale Hypertonie, unabhängig von der Ätiologie, ist zumindest teilweise auf einen relativen Überschuss an endogenen Vasokonstriktoren (zum Beispiel Endothelin, Angiotensin II) im Verhältnis zu endogenen Vasodilatoren zurückzuführen (zum Beispiel Prostacyclin, Stickstoffmonoxid) (69). Bei vielen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist die pulmonale Hypertonie durch Gabe von Vasodilantien akut reversibel. Obwohl möglicherweise reversibel über einen längeren Zeitraum, wird eine pulmonale Hypertonie mit strukturellem Remodeling der Lungenstrombahn, die nicht auf eine akute

pharmakologische Intervention anspricht, als „fixiert“ bezeichnet. In den Pulmonalgefäßen, ebenso wie in der systemischen Zirkulation, spielt das Gefäßendothel eine entscheidende Rolle in der lokalen Regulation des Gefäßtonus, der sich aus der balancierten, endogenen Freisetzung von Stickstoffmonoxid und Endothelin ergibt. Bei der chronischen Herzinsuffizienz tritt eine Dysregulation des pulmonalen Gefäßtonus auf, die auf Veränderungen dieser gegenregulierenden Systeme zurückgeführt werden kann (Abbildung 3) (67).

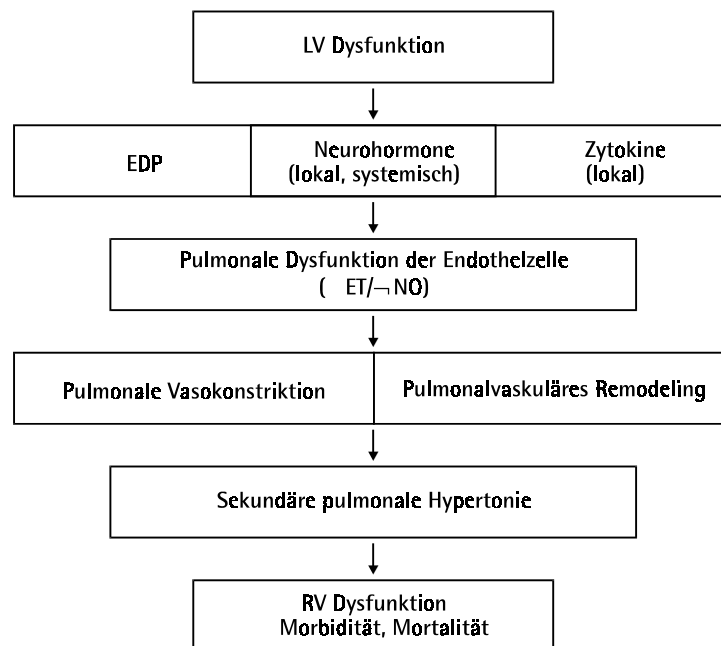


Abb. 3: **Modellvorstellung zur Beziehung zwischen einer linksventrikulären Dysfunktion und sekundären Veränderungen, die zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie beitragen können.**

Ein Anstieg des Endothelins (ET) und/oder ein Abfall des endothelabhängigen NO's im pulmonalen Gefäßsystem können pathophysiologische Veränderungen der Gefäßstruktur und –funktion auslösen, die die Langzeitmorbidität und -mortalität negativ beeinflussen.

EDP enddiastolischer Druck; LV linksventrikulär; RV rechtsventrikulär.

(aus: Moraes DL, Colluci WS, Givertz MM. Secondary hypertension in chronic heart failure. Circulation 2000; 102: S.1719).

1.5.1 Stickstoffmonoxid (NO)-vermittelte Signaltransduktion

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein freies Radikal, das als Molekül vom Körper freigesetzt wird, und neben vielfältigen physiologischen Funktionen eine zentrale Rolle in der intra- und interzellulären Signaltransduktion spielt. Im Gefäßsystem ist NO der wichtigste Mediator der endothelabhängigen Vasodilatation. Furchgott und Zawadzki haben 1980 demonstriert, dass der vasodilatierende Effekt von Acetylcholin an ein intaktes Endothel und einen labilen „endothelium-derived relaxing factor“ (EDRF) gebunden ist (70). Zwei Gruppen haben 1987 gezeigt, dass NO für die biologische Aktivität des EDRF verantwort-

lich ist (71, 72). Die Wirkung vieler Nitrovasodilantien wie zum Beispiel Glycerylnitrat und Nitroprussid ist an eine Freisetzung von NO gebunden (73). Die Synthese von NO erfolgt durch Oxidation aus L-Arginin durch NO-Synthetasen (NOS), von der drei Isoformen bekannt sind, wobei Citrullin und NO entsteht. Es werden konstitutive und induzierbare NOS unterschieden. Konstitutive NOS wurden zuerst aus Geweben des zentralen Nervensystems (NOS1) und Endothelzellen (NOS3) isoliert und werden über Kalzium und Calmodulin reguliert. Im Gegensatz dazu wird die induzierbare NOS2 nur bei Stimulation durch Endotoxin oder Zytokine freigesetzt und ist unabhängig vom intrazellulären Kalziumspiegel (74, 75).

Im Gefäßsystem beginnt das Signaltransduktionssystem, das zu der Freisetzung von NO und letztlich der Vasodilatation führt, mit einem Stimulus (zum Beispiel Scherkräften („shear stress“) wie Acetylcholin oder Bradykinin), der einen Anstieg des Kalziumspiegels in der Endothelzelle bewirkt. Durch Kalzium wird Calmodulin zur Bindung an und Aktivierung von NOS3 stimuliert. Das von der NOS3 gebildete NO diffundiert in die anliegende glatte Gefäßmuskulatur und bindet an das zentrale Hämoprotein der löslichen Guanylatcyclase (sGC), was über eine Konformationsänderung und Aktivierung der sGC die Konversion von Guanosintriphosphat (GTP) zu zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) stimuliert (74). Die sGC ist ein Heterodimer, das aus durch eine Disulfidbrücke verbundenen alpha- und beta-Untereinheiten zusammengesetzt ist. Beide Untereinheiten werden für die Enzymaktivierung benötigt (76). Die Wirkung von cGMP auf eine cGMP-abhängige Proteinkinase (cGDPK) ist für die Gefäßeffekte mit verantwortlich. Der intrazelluläre Anstieg der cGMP Konzentration führt über eine Inhibierung der Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum zur Relaxation der glatten Gefäßmuskelzelle. Phosphodiesterasen inaktivieren cGMP durch Konversion zu GMP (Abbildung 4) (77).

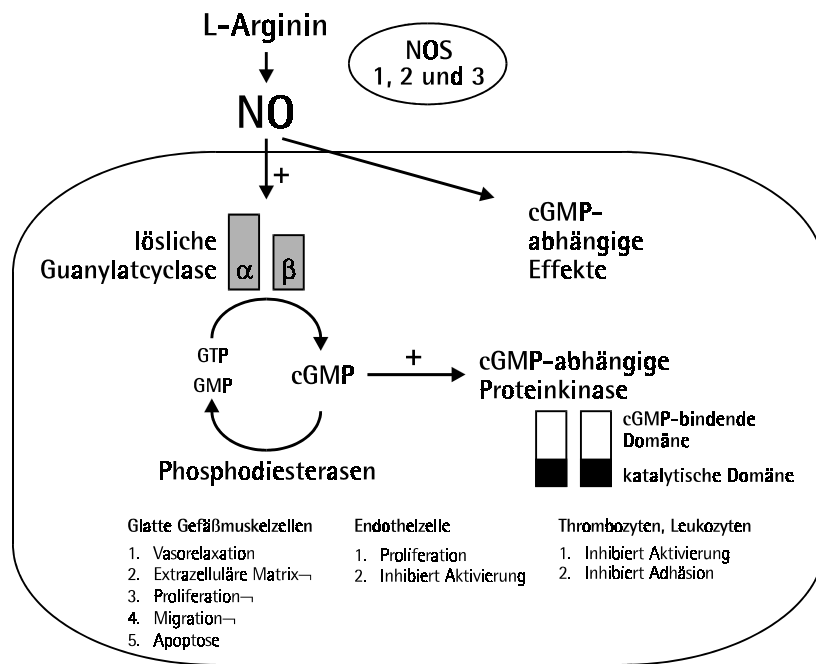


Abb. 4: **Das NO/cGMP Signaltransduktionssystem.**

In der Lunge wird NO aus L-Arginin durch drei Isoformen von NO-Synthetasen (NOS1, NOS2, NOS3) in unterschiedlichen Zellen produziert. Hierzu gehören glatte Gefäßmuskulzellen, Endothelzellen, bronchiale Epithelzellen und Makrophagen. NO diffundiert in das Zytoplasma der Zielzellen und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase (sGC), die als Heterodimer aus α- und β-Untereinheiten besteht. Die sGC katalysiert die Bildung von cGMP aus GTP. Als „second messenger“ aktiviert cGMP die cGMP-abhängige Proteinkinase, die die zellspezifischen Effekte von NO vermittelt. In glatten Gefäßmuskulzellen vermittelt NO die Relaxation und Vasodilatation, vermindert die Produktion von extrazellulärer Matrix, hemmt die Proliferation und Migration, und fördert die Apoptose. Aktiviert durch die cGMP-abhängige Proteinkinase inhibiert NO die Aktivierung und Adhäsion von Thrombozyten und Leukozyten, verhindert die Aktivierung und fördert die Proliferation von Endothelzellen. Die Inaktivierung des cGMP wird über Phosphodiesterasen reguliert. NO führt auch zu Effekten, die cGMP-unabhängig sind wie Veränderungen des intrazellulären Redoxzustandes und die Bildung von Peroxynitrit durch die Reaktion mit Superoxiden.

(aus: Lepore JJ, Bloch KD. Nitric oxide and pulmonary hypertension. In: Loscalzo J, Vita JA, eds. Nitric oxide and the cardiovascular system, Totowa NJ: Humana Press, 2000: S. 250).

Die Endothel-abhängige Freisetzung von NO inhibiert auch die Proliferation und Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur sowie die Thrombozytenadhäsion und -aggregation (78).

1.5.2 NO-vermittelte Vasodilatation zur Aufrechterhaltung des basalen pulmonalvaskulären Tonus

Die ursprünglichen Experimente, die zur Entdeckung von EDRF und seiner Identifizierung als NO führten, wurden an Präparaten mit Endothelzellen der Aorta durchgeführt. Bereits 1987 wurde aufgeklärt, dass in den Pulmonalarterien freigesetztes EDRF gleichfalls mit NO identisch ist (79, 80). Es wurde gezeigt, dass Endothelzellen der Pulmonalarterie, ausgelöst durch einen vasodilatatorischen Stimulus wie Acetylcholin oder Bradykinin, NO produzieren (81, 82), und dass sich durch NOS-Inhibitoren die pulmonalvaskuläre Reaktion auf diese endothelabhängigen Vasodilantien blockieren lässt (83).

Es war aber aufgrund widersprüchlicher tierexperimenteller Ergebnisse lange unklar, ob eine basale NO-Freisetzung erforderlich ist, um den physiologisch niedrigen basalen Gefäßtonus in den Pulmonalgefäßen aufrechtzuerhalten.

Hinweise darauf, dass NO im Menschen dazu beiträgt, den basalen Gefäßtonus der Pulmonalarterien aufrechtzuerhalten, ergaben sich aus Studien, bei denen N^G -monomethyl-L-Arginin (L-NMMA) verabreicht wurde, ein Analogon von L-Arginin, das NOS inhibiert. Bei gesunden Probanden wurde durch die Infusion von L-NMMA unter normoxischen Bedingungen ein pulmonaler Hypertonus ausgelöst (Anstieg des systemischen und pulmonalvaskulären Widerstands, Blutdruckanstieg und Abfall des HZV) (84) und eine Hypoxie-induzierte pulmonale Vasokonstriktion verstärkt (85). Um systemische Effekte zu vermeiden wurde L-NMMA auch selektiv direkt in ein Subsegment der Pulmonalarterie infundiert, und es ließ sich lokal eine Abnahme des pulmonalarteriellen Blutflusses nachweisen. L-NMMA führte zu einer dosisabhängigen Vasokonstriktion, Acetylcholin zu einer dosisabhängigen Vasodilatation (86). Diese Studien deuten darauf hin, dass die basale Produktion von NO von Bedeutung ist, um den basalen pulmonalvaskulären Tonus aufrechtzuerhalten, und die Freisetzung von NO durch endothelabhängige Stimuli für die pulmonalvaskuläre Vasodilatation erforderlich ist.

1.5.3 Beeinträchtigung der NO-vermittelten pulmonalen Vasodilatation bei Herzinsuffizienz

Tierexperimentelle und klinische Studien lassen den Schluss zu, dass die NO-vermittelte Vasodilatation bei Herzinsuffizienz beeinträchtigt ist. In-vitro-Untersuchungen an Pulmonalarteriensegmenten von chronisch Linksherz-insuffizienten Ratten haben nach Acetylcholingabe eine abgeschwächte Vasodilatation gezeigt bei normaler Vasodilatation nach Glyceryltrinitrat, was auf eine gestörte endothelabhängige Relaxation hinwies (87). Bei gesunden Probanden und Patienten mit Herzinsuffizienz aber normalem pulmonalvaskulärem Widerstand verursachte die intrapulmonale Infusion von L-NMMA eine Vasokonstriktion, wohingegen die vasokonstriktorische Wirkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und pulmonalem Hypertonus abgeschwächt war (88). Zusammenfassend weisen die Studien darauf hin, dass die basale pulmonale NO-Produktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz und sekundärer pulmonaler Hypertonie defizient ist und der Verlust an NO-vermittelter Vasodilatation zur Entwicklung eines pulmonalen Hypertonus beitragen kann.

1.5.4 NO und die Behandlung der pulmonalen Hypertonie

Da die pulmonale NO-Produktion bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie reduziert zu sein scheint und andererseits NO eine wichtige Rolle spielt, um eine basale pulmonale Vasodilatation aufrecht zu erhalten, sind therapeutische Strategien verfolgt worden, die auf eine Erhöhung der Verfügbarkeit von NO in der pulmonalen Gefäßmuskulatur gerichtet sind.

Organische Nitrate können als pulmonale Vasodilantien eingesetzt werden, da bei der Metabolisierung dieser Substanzen NO freigesetzt wird. Ein Abfall des pulmonalvaskulären Widerstands, ein Anstieg des HZV und eine Zunahme der körperlichen Belastbarkeit konnte unter Therapie der pulmonalen Hypertonie mit organischen Nitraten nachgewiesen werden (89). Allerdings wird der therapeutische Effekt dadurch limitiert, dass NO freisetzende Verbindungen nicht selektiv auf die Pulmonalgefäße wirken und in den Dosierungen, die erforderlich sind, um den pulmonalen Gefäßtonus zu senken, bereits zu einer systemischen Hypotension führen.

Die inhalative Verabreichung von niedrigen NO-Konzentrationen löst eine selektive Dilatation der Pulmonalgefäße aus, ohne dabei eine systemische Hypotension zu verursachen. Die physiologischen Voraussetzungen für die pulmonale Selektivität sind die inhalative Verabreichung, die kurze Halbwertszeit von NO im Bereich von Sekunden und die hohe Affinität von NO zu Hämoglobin, wodurch NO deaktiviert wird (90). NO, das die Alveolen per inhalationem erreicht, diffundiert in die glatte Gefäßmuskulatur der Pulmonalgefäße und wirkt dort vasodilatierend. NO, das in das zirkulierende Blut diffundiert, wird durch Bindung an Hämoglobin deaktiviert, sodass eine systemische Vasodilatation ausbleibt (74).

Die inhalative Verabreichung von NO kann den pulmonalen Hochdruck bei Krankheitsbildern unterschiedlicher Ätiologie selektiv senken: bei hypoxischer Vasokonstriktion (91), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (92), Adult-respiratory-distress-Syndrom (ARDS) (93), persistierender pulmonaler Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN) (94-96), idiopathischer pulmonaler Fibrose (97), pulmonaler Hypertonie bei Kollagenerkrankungen (98), Lungenödem bei Höhenkrankheit (high-altitude pulmonary edema) (99), primärer pulmonaler Hypertonie (PPH) (100), angeborenen Herzerkrankungen (101), Mitralklappenerkrankungen (102), und wird zur Evaluierung von Patienten zur Herztransplantation (103) und bei pulmonaler Hypertonie bei linksventrikulärer Dysfunktion genutzt (104, 105).

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz führt die inhalative NO-Therapie zu einem Abfall des pulmonalvaskulären Widerstands. Der Ausgangswert des pulmonalvaskulären Widerstands war dabei ein Prediktor für den zu erwartenden maximalen Effekt auf den pulmonalen Gefäßwiderstand (105). Die Abnahme des pulmonalvaskulären Widerstands war gleichzeitig mit einem Anstieg des pulmonalkapillären Verschlussdrucks verbunden. Die Zunahme des linksventrikulären Füllungsdrucks scheint hierbei auf eine Zunahme des pulmonalvenösen Rückstroms zu einem myopathischen linken Ventrikel zurückzuführen zu sein (106).

Obwohl die experimentellen klinischen Studien von inhalativ verabreichtem NO bei pulmonaler Hypertonie unterschiedlicher Ätiologie vielversprechend sind, ist der zukünftige Stellenwert in der Therapie noch nicht bestimmt. Nicht alle Patienten mit pulmonaler Hypertonie sprechen auf inhalativ verabreichtes NO an. Ein Rebound-Phänomen wurde bei

akuter Unterbrechung der Therapie und beim Entwöhnen von einer NO-Beatmung beschrieben. Einschränkungen ergeben sich auch aus der Toxizität von NO. Eine Methämoglobinämie, Inhibierung von Thrombozyten- und Leukozytenfunktionen und die Exazerbation eines Lungenversagens sind hier anzuführen (107).

1.5.5 Endothelin in der Regulation des pulmonalvaskulären Tonus

Nach Entdeckung der endothelabhängigen Vasodilatation 1980 wurde das wissenschaftliche Interesse auf die Erforschung des Endothels als eigenständiges funktionelles System fokussiert. Obwohl sich in Analogie zu dem NO-System frühe Hinweise auf einen endothelabhängigen Faktor mit vasokonstriktorisches Eigenschaften ergaben, so dauerte es doch bis 1988, dass Yanagisawa und Kollegen den bisher potentesten endogenen Vasokonstriktor, das Endothelin, entdeckten (108). Endothelin ist ein 21-Aminosäuren-Peptid, das über Preproendothelin und Big-Endothelin durch zwei Endopeptidasen in seine biologisch aktive Form umgewandelt wird, wobei das Endothelin-converting-Enzym Big-Endothelin zu Endothelin transformiert (109). Inzwischen sind drei Isoformen von Endothelin bekannt, die über getrennte Gene kodiert und unabhängig reguliert werden. Das ursprünglich beschriebene Endothelin wird Endothelin-1 (ET-1) genannt (110). Es sind zwei Subtypen von Rezeptoren für die Endotheline bekannt, ET_A und ET_B. ET_A-Rezeptoren zeigen eine hohe Affinität zu ET-1 und ET-2, befinden sich auf glatten Gefäßmuskelzellen und wirken vasokonstriktorisches und mitogen. ET_B-Rezeptoren sind nicht selektiv, finden sich auf vaskulären Endothelzellen und wirken vasodilatatorisch durch Freisetzung von NO und Prostacyclin (111). Das Verhältnis von ET_A- zu ET_B-Rezeptoren auf humanen Pulmonalarterien beträgt etwa 9:1, sodass ET-1 eine vasokonstriktorisches Wirkung zeigt (Abbildung 5).

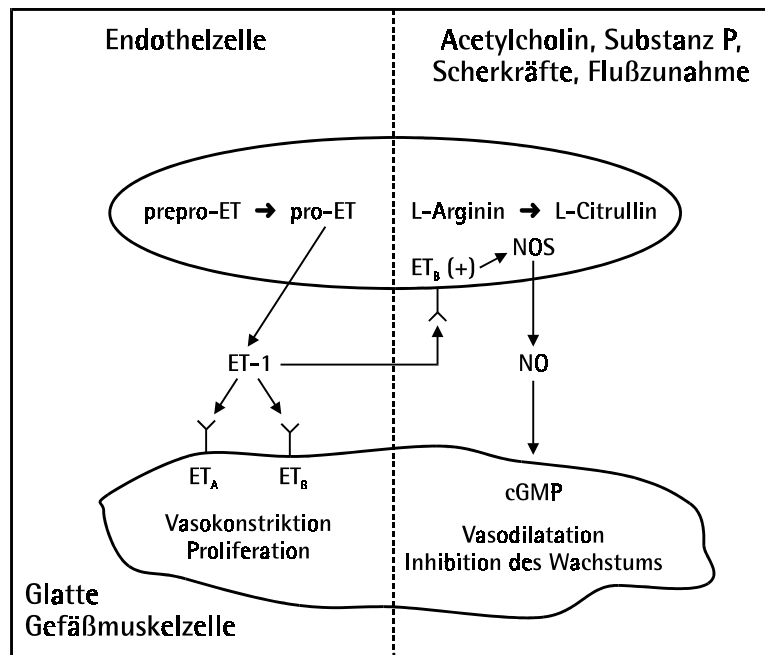


Abb. 5: Die physiologische Interaktion zwischen pulmonalvaskulären Endothelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen setzt eine Balance zwischen der ET-1 und NO Produktion voraus. Bei der chronischen Linksherzinsuffizienz kann ein relativer Anstieg von ET-1 und /oder ein Abfall von NO eine Vasokonstriktion und Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen verursachen.

Prepro-ET Preproendothelin; pro-ET proendothelin; NOS NO-Synthetase.

(aus: Moraes DL, Colluci WS, Givertz MM. Secondary hypertension in chronic heart failure. Circulation 2000; 102: S.1720).

NO kann die Synthese von ET-1 inhibieren. ET-1 wiederum kann die NO-Synthese über ET_B -Rezeptoren stimulieren. So bilden NO, der potenteste endogene Vasodilatator, und ET-1, der potenteste endogene Vasokonstriktor, einen endogenen Kontrollkreislauf mit einem negativen Feedback-Mechanismus (112).

1.5.6 Endothelin und sekundäre pulmonale Hypertonie bei Herzinsuffizienz

Plasmaspiegel von ET-1 wurden bei Erwachsenen mit primärer und sekundärer pulmonaler Hypertonie sowie bei Kindern mit pulmonalem Hypertonus bei angeborenen Vitien erhöht gefunden (113). Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz korrelierten die signifikant erhöhten Plasmaspiegel von ET-1 am besten mit den pulmonalarteriellen Drucken und dem pulmonalvaskulären Widerstand, nicht aber mit HZV, pulmonalkapillärem Verschlussdruck und systemischem Widerstand (114). Ein Anstieg der ET-1-Plasmaspiegel bei Herzinsuffizienz ist potentiell bei einer erhöhten Freisetzung in der Lunge oder bei einer reduzierten pulmonalen Clearance vorstellbar. Es wurde gefunden, dass ET-1 in der Lunge freigesetzt und geklärt wird (115) und dass ein Spillover von ET-1 in der Lunge mit dem

pulmonalvaskulären Widerstand bei Patienten mit Herzinsuffizienz korreliert (116). Mit Untersuchungen der ET-1-Immunreaktivität in Lungengewebe wurde nachgewiesen, dass die pulmonale Hypertonie mit einer erhöhten Expression von ET-1 in vaskulären Endothelzellen der Lunge einhergeht. Dies lässt darauf schließen, dass die lokale Produktion von ET-1 in der Lunge mit den pathologischen vaskulären Veränderungen bei pulmonaler Hypertonie assoziiert ist (117). ET_B-Rezeptoren, die bei der Clearance von ET-1 von Bedeutung sind, waren bei chronischer Herzinsuffizienz im Myokard herunterreguliert (118). Das könnte erklären, warum bei chronischer Herzinsuffizienz erhöhte ET-1-Spiegel in Plasma und Gewebe nachgewiesen werden können (119).

Durch die Verfügbarkeit von nichtselektiven ET-Rezeptorantagonisten und spezifischen ET_A- beziehungsweise ET_B-Rezeptorantagonisten wird sich die Rolle der ET-Rezeptorsubtypen näher klären lassen, und es eröffnen sich therapeutische Perspektiven (120, 121). Auf ET-1 ist eine konzentrationsabhängige Vasokonstriktion in Pulmonalgefäßen zurückzuführen (122), die überwiegend durch ET_A-Rezeptoren vermittelt wird (123). Es gibt Hinweise, dass eine Hochregulierung von ET_A-Rezeptoren zu einer vermehrten Vasokonstriktion bei Herzinsuffizienz führt (124). ET-1 soll auch zu einem Remodeling der Lungenstrombahn durch Proliferation und Hypertrophie von glatten Gefäßmuskelzellen und einer vermehrten Kollagensynthese beitragen (125). Die ET-1-induzierte Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen in der Pulmonalarterie soll überwiegend durch ET_A-Rezeptoren vermittelt sein (126).

Zusammenfassend ist ET-1 ein potenter endogener Vasokonstriktor, der von vaskulären Endothelzellen produziert wird und Eigenschaften besitzt, die bei der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie von Bedeutung sind. ET-1 löst an isolierten Pulmonalgefäßen eine Vasokonstriktion aus und erhöht in experimentellen und klinischen Studien den pulmonalvaskulären Widerstand. Auf glatte Gefäßmuskelzellen und Fibroblasten hat ET-1 einen mitogenen Effekt, der auf eine Bedeutung von ET-1 beim Remodeling schließen lässt, das bei der Entstehung der pulmonalen Hypertonie ein wesentlicher Mechanismus ist.

2. Fragestellung

Die Untersuchungen verfolgten das Ziel, neue therapeutische Prinzipien zur Unterstützung der rechtsventrikulären Funktion zu entwickeln und zu evaluieren, um ein Rechtsherzversagen nach Implantation eines LVAD bei terminaler Herzinsuffizienz zu verhindern. Die speziellen Pathomechanismen des Rechtsherzversagens nach LVAD-Implantation sollten ebenso berücksichtigt werden wie die pathophysiologischen Veränderungen durch endothelabhängige Faktoren bei sekundärer pulmonaler Hypertonie.

Zunächst wurden durch Titration einer inhalativen NO-Therapie dosisabhängige hämodynamische Effekte bei Patienten untersucht, die nach Implantation eines LVAD aufgrund einer rechtsventrikulären Dysfunktion ein low-cardiac-output-Syndrom entwickelt hatten. Nach Dosistitration wurden die Patienten mit der individuell ausgetesteten optimalen NO-Dosierung weiterbehandelt und die Behandlungseffekte unter Dauerapplikation bis zur Beendigung der inhalativen NO-Behandlung evaluiert. Eine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion im zeitlichen Verlauf wurde zusätzlich mittels transösophagealer Echokardiographie dokumentiert. Durch Unterbrechung der NO-Zufuhr im Rahmen täglich durchgeführter NO-Auslassversuche wurde die Erholung des rechten Ventrikels hämodynamisch und echokardiographisch im Verlauf untersucht.

Nach Einführung der NO-Beatmung in die klinische Routine gab es dennoch Patienten, die nach Implantation eines LVAD trotz hochdosierter Katecholamintherapie und adäquatem Volumenersatz eine rechtsventrikuläre Dysfunktion aufwiesen. Dies wurde in Zusammenhang mit einem deutlich gestiegenen Cardiac Index nach LVAD-Implantation gebracht, unter dem der venöse Rückstrom zum rechten Ventrikel so zunehmen kann, daß hierdurch die Rechtsherzfunktion kompromittiert wird.

Um die rechtsventrikuläre Schlagarbeit niedrig zu halten wurde daher untersucht, ob ein relativ niedriger Cardiac Index von 2.5 L/min/m^2 ($\geq 2.3 \text{ L/min/m}^2$ und $\leq 2.8 \text{ L/min/m}^2$) postoperativ eine ausreichende Organperfusion gewährleistet und zugleich der venöse Rückstrom zum rechten Ventrikel so gering gehalten wird, dass sich die Rechtsherzfunktion erholen kann. Dies sollte durch eine minimale Katecholamintherapie und einen restriktiven Volumenersatz erreicht werden.

Der bei einer pulmonalen Hypertonie erhöhte glatte Gefäßmuskeltonus wird unter anderem auf ein Überwiegen des endogenen Vasokonstriktors Endothelin im Verhältnis zu dem endogenen Vasodilatator NO zurückgeführt. Aus in-vitro-Untersuchungen und Studien an gesunden Probanden ist bekannt, dass NO die Synthese von ET-1 inhibieren soll. Die Effekte von exogen zugeführtem NO auf die Freisetzung der Endotheline wurden bislang noch nicht beschrieben. Die Wirkung von inhalativ verabreichtem NO auf die zirkulierenden Plasmaspiegel der Endotheline bei Patienten nach LVAD-Implantation wurde daher untersucht.

Die Endothelin-1- und Big Endothelin-1- Plasmaspiegel wurden präoperativ, intraoperativ und postoperativ unter inhalativer NO-Therapie sowie nach Beendigung der NO-Therapie gemessen. Analysiert wurde das Plasmakonzentrationszeitprofil der Endotheline, und die Plasmaspiegel wurden mit den hämodynamischen Effekten und der mittleren inhalativen Dosis von NO korreliert. Zusätzlich wurden die Endothelin-1 Plasmakonzentrationsgradienten zwischen den zentralvenös, pulmonalarteriell und arteriell entnommenen Plasmaspiegeln im Verlauf berechnet.

3. Material und Methoden

3.1 Verwendete linksventrikuläre Assist Devices

Die Implantation der Assist Devices erfolgte nach medianer Sternotomie am kardiopulmonalen Bypass in üblicher chirurgischer Technik, ohne Abklemmen der Aorta und Kardioplegie (mit Ausnahme einer Implantationstechnik des Berlin Heart-LVAD, bei der am femorofemoralen Bypass in Normothermie ein links posterolateraler Zugang gewählt und die zuführende Kanüle bei Kammerflimmern über den Apex des linken Ventrikels implantiert wurde). Nach Etablierung eines Sinusrhythmus wurde die abführende Kanüle End-zu-Seit an die descendierende Aorta anastomosiert. Alternativ wurde bei Einsatz des Berlin Heart-LVAD die zuführende Kanüle entweder über den linken Vorhof, transmitral direkt im Ventrikel oder über den Apex des linken Ventrikels implantiert.

Um den linken Ventrikel optimal zu entlasten, wurde bei den implantierbaren Systemen die zuführende Kanüle über den Apex des linken Ventrikels implantiert und die abführende Kanüle an die Aorta ascendens anastomosiert. Die implantierbaren Systeme wurden in einer chirurgisch geschaffenen Tasche praeperitoneal hinter dem M. rectus abdominis im linken oberen Quadranten platziert, mit Ausnahme des DeBakey-VAD, das aufgrund seiner geringen Größe intrathorakal links supradiaphragmal Platz fand.

Berlin Heart-LVAD (Mediport, Berlin)

Das Berlin Heart-LVAD ist ein extrakorporales pneumatisches pulsatile Device, bestehend aus einer durchsichtigen Polyurethan-Kammer, das entweder mit mechanischen Sorin-Klappen oder neuerdings als heparinbeschichtetes System mit Polyurethanklappen ausgestattet ist. Die Füllung und Entleerung der Kammer erfolgt mit einer vorgegebenen, festen Frequenz aktiv durch Druckluft, die abwechselnd einen negativen oder positiven Druck auf der Druckluftseite der durch eine bewegliche mehrschichtige Polyurethanmembran unterteilten Kammer erzeugt und so einen unidirektionalen pulsatilen Fluss auf der mit Blut gefüllten Seite der Kammer ermöglicht. Die Pumpfrequenz und die Saug- und Treibdrücke lassen sich innerhalb gewisser Grenzen variieren. Der Zu- und Abfluss wird perkutan infrasternal geführt und mit dem extrakorporalen pneumatischen Antrieb verbunden,

bei epigastrischer Lage der extrakorporalen Pumpe. Bei der linkslateralen Positionierung liegt die extrakorporale Pumpe linksthorakal (Abbildung 6).

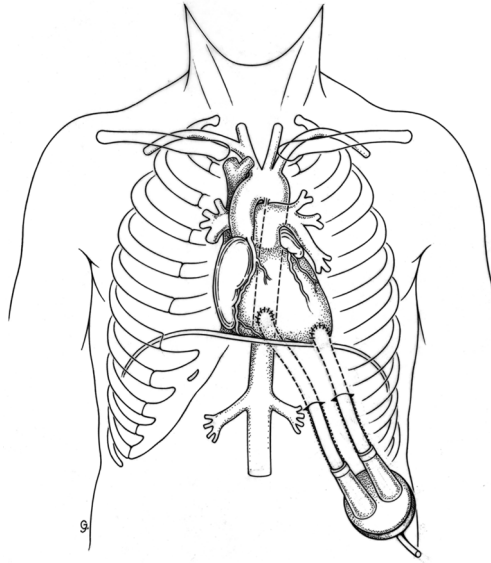


Abb. 6: **Berlin Heart LVAD**

Schematische Darstellung der Kanülierung und der extrakorporalen Lage der Pumpkammer, die mit dem pneumatischen Antrieb verbunden ist.

Heart-Mate-Device (Thermo Cardiosystems Inc., Woburn, MA, USA)

Das Heart-Mate-Device ist ein implantierbares pulsatile Assist-System, dass mit einem pneumatischen oder elektromechanischen Antrieb zur Verfügung steht und nach dem „pusher-plate“-Prinzip funktioniert. Als Ventile dienen biologische Klappen (Medtronic-Hancock). Die Pumpkammer ist aus Titan gefertigt, deren Innenoberfläche aus gesinterten Titan-Microsphenen besteht und aus der beweglichen Membran, die die „pusher-plate“ bedeckt, und die mit einer integrierten Polyurethan-Textur versehen ist. Die Oberfläche ist damit weniger thrombogen und erlaubt durch die Anlagerung von Thrombozyten eine Besiedelung mit vitalen Zellen, die nicht embolisieren, und so im Laufe der Zeit die innere Oberfläche mit einer Pseudointima auskleiden. Dies macht eine Behandlung mit Cumarinderivaten entbehrlich und gestattet eine geringere Antikoagulation im Vergleich zu den anderen Systemen. Mit der pneumatischen Antriebskonsole beziehungsweise mit der elektrischen Steuerung und Energieversorgung ist das Device transkutan verbunden. Über einen Vent wird die Entlüftung des Systems sichergestellt. Die Füllung des Device erfolgt passiv, die Ejektion wird bei automatischem Betriebsmodus ausgelöst, wenn die Blutkammer zu 90 Prozent gefüllt ist (Abbildung 7).

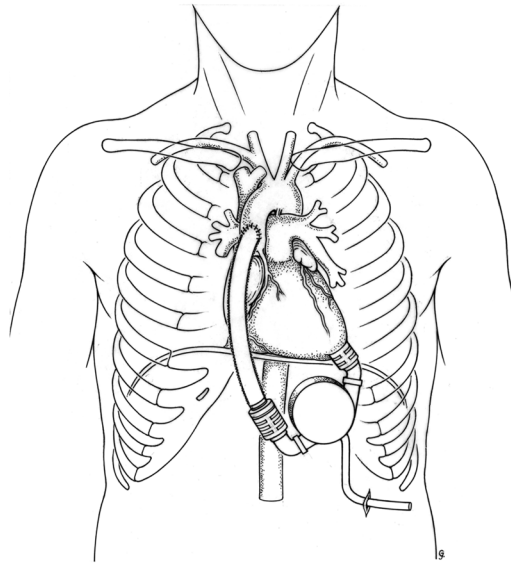


Abb. 7: **Heart Mate Device**

Schematische Darstellung des implantierten pulsatilen LVAD mit elektromechanischem Antrieb, Lage der Kanülen und perkutane Verbindung zur Steuer- und Energieeinheit.

Novacor-LVAS (Baxter Healthcare Corp., Novacor Division, Oakland, CA, USA)

Das Novacor-LVAS ist ein implantierbares pulsatiles Device mit elektromagnetischem Antrieb. Die Pumpkammer besteht aus einem stabilen Gehäuse, ist mit einem Blutsack aus Polyurethan ausgekleidet und mit biologischen Klappen (Carpentier-Edwards) versehen. Das Device füllt sich passiv durch den linken Ventrikel und wird aktiv durch elektromagnetische Kompression des Blutsacks ähnlich einem Blasebalg entleert. Das Device ist perkutan mit einer Kontrolleinheit verbunden, die die Steuerung und elektrische Versorgung der Pumpe sicherstellt. Ein perkutaner Entlüftungsschlauch (Vent) sorgt für den Druckausgleich in der implantierten Antriebskammer. Üblicherweise erfolgt die Steuerung im Füllungsraten-gestützten Modus („fill-rate-trigger“), wobei das Device versucht, abhängig vom Füllungszustand der Pumpkammer, die Ejektion mit dem Ende der linksventrikulären Systole zu synchronisieren, um eine optimale Entlastung des linken Ventrikels zu erreichen. Alternativ stehen ein Modus mit fest vorgegebener Frequenz („fixed-rate“) und ein EKG-getriggter Modus zur Verfügung (Abbildung 8).

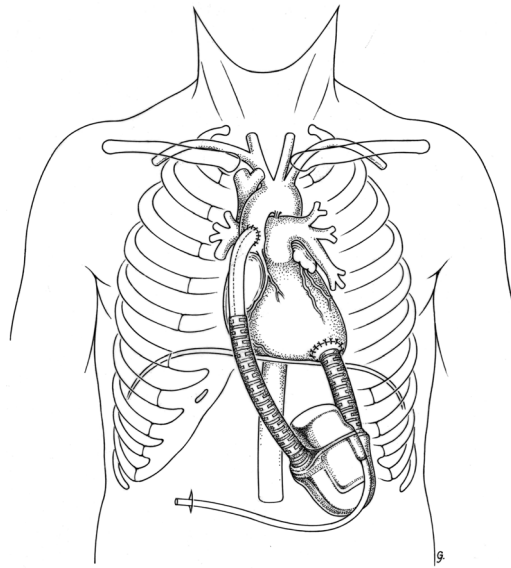


Abb. 8: **Novacor LVAS**

Schematische Darstellung des implantierten pulsatilen LVAD mit elektromagnetischem Antrieb, Lage der Kanülen und perkutane Verbindung zur Kontrolleinheit.

DeBakey-VAD (Micromed Inc.)

Von den hier beschriebenen Assist-Systemen ist das DeBakey-VAD das einzige implantierbare nichtpulsatile Device. Eine elektrisch angetriebene Axialpumpe erzeugt mit 7500 bis 12500 Umdrehungen/Minute einen kontinuierlichen Fluss. Die Pumpe ist mit 93 g Gewicht im Vergleich zu allen anderen Antrieben sehr klein und leicht. Die Energieversorgung und Steuerung erfolgt perkutan (Abbildung 9).

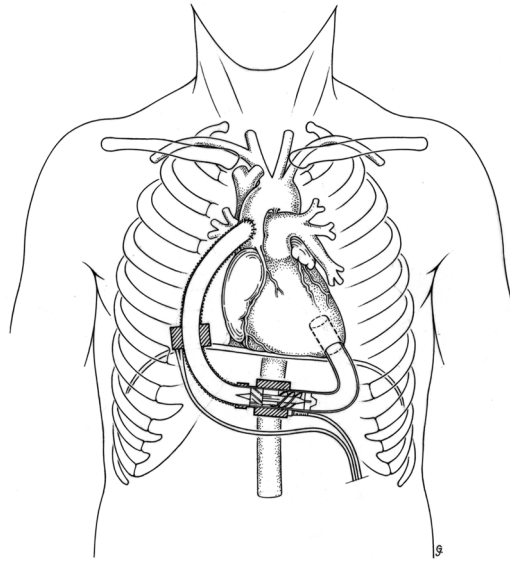


Abb. 9: **DeBakey VAD**

Schematische Darstellung des implantierten nichtpulsatilen LVAD mit der elektrisch angetriebenen Axialpumpe, Lage der Kanülen und perkutane Verbindung zur Steuer- und Energieeinheit.

3.2 Hämodynamische Messungen und Blutgasanalysen

Hämodynamische Messungen

Die Überwachung im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung beinhaltete ein invasives hämodynamisches Monitoring mit zentralvenösem Katheter und Pulmonalkatheter mit Thermistor (über Schleuse), die über die V. jugularis interna eingeführt waren, sowie einen arteriellen Katheter mit Zugang über die A. radialis oder A. femoralis (Baxter Healthcare).

Folgende hämodynamische Parameter wurden kontinuierlich beziehungsweise intermittierend invasiv über einen Transducer (Baxter Healthcare) gemessen:

Kontinuierlich:

- systemische arterielle Drucke: systolischer und diastolischer arterieller Druck sowie arterieller Mitteldruck (MAD)
- zentralvenöser Druck (ZVD)
- pulmonalarterielle Drucke: systolischer und diastolischer Pulmonalarteriendruck sowie pulmonalarterieller Mitteldruck (PAM)

Intermittierend:

- pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP)

Zusätzlich wurde ein EKG kontinuierlich abgeleitet (Hellige und Marquette Monitoring Systems).

Das HZV wurde in Studie I mit der Thermodilutionsmethode gemessen und als Mittelwert von drei Bolus-Injektionen mit in Eis gekühlter Kochsalzlösung (Injektionsvolumen 10 ml, Temperatur 1-5 Grad C) angegeben.

In Studie II und III wurde das HZV kontinuierlich gemessen. Verwendet wurde ein thermaler Kupferfilament-ummantelter Pulmonalkatheter (CCO Monitoring System, Baxter Healthcare), der mit einem Monitor verbunden war, und das HZV beziehungsweise den Cardiac Index anzeigte (Vigilance; Baxter Healthcare Corp., Irvine, Ca, USA). Wie gezeigt werden konnte, besteht zwischen der kontinuierlichen HZV-Messung (CCO) und der intermittierenden manuellen Bolusmethode eine sehr gute Übereinstimmung der Messgenauigkeit (127, 128). Vor Bestimmung der Ausgangswerte wurden vergleichende HZV-Messungen mit der manuellen Bolusmethode nach dem Thermodilutionsverfahren mit dem gleichen Monitor (Vigilance), der später zur kontinuierlichen Registrierung des HZV verwendet wurde, durchgeführt, um reproduzierbare Werte sicherzustellen.

Die abgeleiteten Parameter Cardiac Index (CI), systemischer Widerstand (SVR) und pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) wurden nach Standardformeln errechnet.

Blutgasanalysen

Arterielle Blutgasanalysen wurden bei allen Studien stündlich durchgeführt. Die Bestimmung erfolgte mit Standard Blutgas-Elektroden (ABL 610; Radiometer, Kopenhagen, Dänemark).

Der arterielle Sauerstoffgehalt (paO_2), der arterielle Kohlendioxidgehalt (paCO_2), die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2), der pH-Wert und das Standardbikarbonat (HCO_3^-) wurden protokolliert.

Methämoglobinspiegel wurden bei Studie I alle 24 Stunden, bei Studie II und III stündlich gemessen. Die Bestimmung erfolgte mittels Spektralphotometrie (OSM 3 Hemoximeter; Radiometer, Kopenhagen, Dänemark).

3.3 Studie I: Inhalative Verabreichung von NO zur Behandlung einer rechtsventrikulären Dysfunktion nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device

3.3.1 Patientenkriterien

Im Studienzeitraum wurde bei insgesamt 41 Patienten ein LVAD implantiert. Hiervon wurden acht männliche Patienten im durchschnittlichen Alter von 49 Jahren (Altersverteilung 14-71 Jahre) konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Die Grunderkrankung war bei allen Patienten eine dilatative Kardiomyopathie, wobei bei einem Patienten eine myopathische Verlaufsform nach akuter Myokarditis vorlag. Alle Patienten wurden unter dem klinischen Bild einer terminalen Herzinsuffizienz mit einem persistierenden low-cardiac-output-Syndrom eingeliefert, das sich auch unter maximaler pharmakologischer Therapie konservativ nicht stabilisieren ließ. Alle Patienten waren akzeptierte Transplantationskandidaten. Bei allen musste aufgrund der Klinik die Entscheidung zur notfallmäßigen Implantation eines LVAD getroffen werden. Bei keinem Patienten war präoperativ eine länger bestehende pulmonale Hypertonie bekannt. Ebenso wenig lag vor Implantation des Assist Device ein manifestes Rechtsherzversagen vor (Tabelle 1).

Tabelle 1:

DKMP = dilatative Kardiomyopathie; CI = Cardiac Index; PA-Drucke = systolische/diastolische/mittlere pulmonalarterielle Drucke; PCWP = pulmonalkapilärer Verschlußdruck; PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand

Alter, Diagnose, implantiertes Assist-System und präoperative Hämodynamik

Pat.	Alter	Diagnose	Assist-System	CI (L/min/m ²)	PA-Drucke (dynes·s·cm ⁻⁵)	PCWP (mmHg)	PVR (dynes·s·cm)
1	59	DKMP	Novacor	-	36/19/27	19	-
2	51	DKMP	Heart Mate	2,8	66/29/41	33	133
3	57	DKMP	Heart Mate	2,0	55/22/38	32	141
4	72	DKMP	Heart Mate	-	-	-	-
5	56	DKMP	Novacor	2,1	49/24/35	28	155
6	14	Z. n. Myokarditis	Berlin Heart	2,7	36/24/28	20	89
7	47	DKMP	Berlin Heart	1,6	75/46/66	33	733
8	43	DKNP	Novacor	2,3	58/33/41	35	63

Intraoperativ war bei allen Patienten eine Katecholamintherapie mit Adrenalin zusätzlich zu Dopamin und Dobutamin erforderlich. Bei drei Patienten wurde zusätzlich Prostazylin (Flolan) und bei zwei Patienten der Phosphodiesterase-III-Inhibitor Enoximon (Perfan) bei intraoperativ deutlich eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion verabreicht, um ein Abgehen vom kardiopulmonalen Bypass zu ermöglichen.

Postoperativ trat bei allen Patienten eine ausgeprägte rechtsventrikuläre Dysfunktion mit einem konsekutiven low-cardiac-output-Syndrom auf, trotz maximaler positiv inotroper Unterstützung (Katecholamine und PDE-III-Inhibitor), ausreichendem Volumenersatz und Gabe systemischer Vasodilantien (Glyceryltrinitrat, Prostazylin). Die eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion zeigte sich zusätzlich auch an einer schlechten Füllung des LVAD. PDE-III-Inhibitoren, Prostazylin und Glyceryltrinitrat wurden vor Studienein-schluss abgesetzt. Alle Patienten waren analgosediert und druckkontrolliert mit moderatem positiv endexpiratorischem Druck beatmet.

Ein positives Votum der Ethikkommission lag vor, ebenso wie die Einverständniserklärung der Patienten oder deren nächsten Angehörigen.

3.3.2 Linksventrikuläre Assist Device (LVAD)-Systeme

Drei verschiedene LVAD-Systeme wurden im Rahmen der Studie verwendet. Bei zwei Patienten wurde ein Berlin Heart-LVAD mit transmitraler Kanüle implantiert, bei drei Patienten ein Novacor-LVAS und bei den übrigen drei Patienten ein Heart-Mate-Device.

3.3.3 Zufuhr von NO

Die Zufuhr von NO erfolgte über das Pulmonox-System (Messer-Griesheim, Wien, Österreich), bei dem die NO- und NO₂-Konzentrationen des zugeführten Gases mittels Chemilumineszenz im inspiratorischen Schenkel des Beatmungsgeräts gemessen und die inspiratorischen Flussdaten EDV-gestützt analysiert wurden, um über ein Mikroprozessor-gesteuertes elektromagnetisches Flussventil („feedback loop“) die zugeführte NO-Konzentration zu steuern (129). So sollte sichergestellt werden, dass die NO-Zufuhr auch bei wechselnden Beatmungsvolumina und bei Flussveränderungen konstant gehalten wurde. Das Pulmonox-System wurde mit dem Beatmungsgerät Siemens Servo 300 (Siemens-Elema, Schweden) kombiniert, das im druckkontrollierten Beatmungsmodus betrieben wurde. Die Zufuhr von NO erfolgte aus Stickstoff-Gasflaschen, die eine Konzentration von 450 beziehungsweise 900 ppm NO enthielten (Messer-Griesheim). Inspiratorische und expiratorische Konzentrationen von NO und NO₂ wurden kontinuierlich im Beatmungskreislauf mit einem Chemoilumineszenzdetektor (ECO Physics, Dürnen, Schweiz) gemessen, wobei die Messgenauigkeit bis zu 1 ppb NO beträgt. Das System wurde vor Inbetriebnahme mit einem speziellen hochgereinigten Kalibrationsgas geeicht. Das Pulmonox-System war in der Lage, inspiratorische NO-Konzentrationen von 0.5-50 ppm NO inhalativ über das Beatmungsgerät zu verabreichen (Abbildung 10).

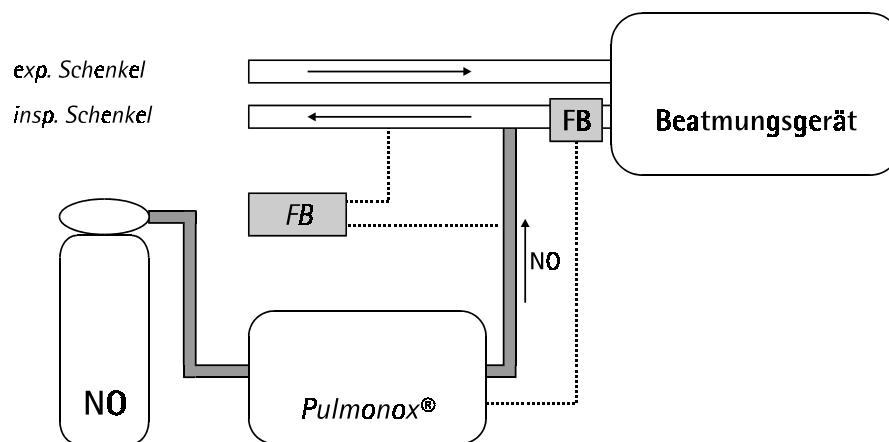


Abb. 10: **Pulmonox-System**

Schematische Darstellung der inhalativen NO Verabreichung über das Pulmonox-System in Kombination mit dem Beatmungsgerät

FB (Abb. links): Chemolumineszenzdetektor; FB (Abb. rechts): „Flowbox“ mit elektromagnetischem Flussventil zur Regulierung der inspiratorischen NO-Konzentration.

3.3.4 Echokardiographische Messungen

Transösophageale echokardiographische Untersuchungen wurden mit handelsüblichen Ultraschallgeräten (Vingmed CFM 700 und Aloka SS 2200) und einem multiplanen Schallkopf durchgeführt. Die rechtsventrikuläre Funktion wurde aus zwei geeigneten orthogonalen Bildern nach der Simpson'schen Regel berechnet (130-132).

Aufgrund der Komplexität der rechtsventrikulären Geometrie ist die exakte Bestimmung des rechtsventrikulären Volumens schwierig und soll nur näherungsweise mit angiographischen oder Radionukleidbestimmungen korrelieren, sodass die Ventrikulographie immer noch den Goldstandard für Volumenmessungen des rechten Ventrikels darstellt. Allerdings ist der auftretende Fehler sowohl systolisch als auch diastolisch relativ konstant und systematisch, sodass eine wesentlich bessere Korrelation zwischen echokardiographisch und angiographisch bestimmter rechtsventrikulärer Auswurfraction (RVEF) angenommen wird, und aus vielen Untersuchungen hervorgeht, dass die Bestimmung der RVEF aus der zweidimensionalen Echokardiographie verlässlich ist (132-134).

Die Schwierigkeiten bei der Volumenbestimmung des rechten Ventrikels ergeben sich aus der geometrischen Konfiguration, die trapezförmig und nicht ellipsoid wie der linke Ventrikel ist, aus der dynamischen Bewegung des rechten Ventrikels, die mit einem Blase-

balg verglichen wurde, und weil das Cavum des rechten Ventrikels von einem dichten Trabekelwerk umgeben ist, dass akurate Messungen erschwert (135). Die Volumenberechnungen erfolgten nach der Simpson'schen Regel, da der versagende rechte Ventrikel aufgrund der Dilatation und Hypokontraktilität eine eher ellipsoide Gestalt annimmt. Unter der Vorstellung, dass die Evaluierung der RVEF relativ genau ist, wurden zusätzlich die HZV-Messungen beziehungsweise die kontinuierlichen Messungen des LVAD-Pumpenflusses (Novacor-LVAS, Heart-Mate-Device) herangezogen, um das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (RVEDV) wie folgt zu berechnen: $RVEDV = SV \cdot 100 / RVEF$. Das Schlagvolumen wurde als HZV geteilt durch die Herzfrequenz errechnet. Um eine Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern auszuschließen, wurden alle Messungen durch einen Untersucher durchgeführt, der mehrere Herzzyklen evaluierte.

3.3.5 Studiendesign

Die Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn trotz maximaler konservativer Therapie nach Implantation eines LVAD postoperativ auf der Intensivstation ein low-cardiac-output-Syndrom persistierte, dass auf eine rechtsventrikuläre Dysfunktion zurückzuführen war. Hinweise darauf ergaben eine visuell schlechte rechtsventrikuläre Funktion intraoperativ und ein erschwertes Abgehen vom kardiopulmonalen Bypass. Postoperativ wurden folgende hämodynamische Parameter definiert:

- Cardiac Index $< 2.5 \text{ L/min/m}^2$
- Pulmonalarterieller Mitteldruck $> 25 \text{ mm Hg}$
- RVEF $< 30 \%$,

trotz hohem oder steigendem Katecholaminbedarf (Adrenalin), ausreichender Volumensubstitution, Therapie mit Glyceryltrinitrat und gegebenenfalls PDE-III-Inhibitoren (Enoximon/Perfan) sowie Prostacyclin (Flolan). Bei der Mehrzahl der Patienten bestand eine systemische Hypotension, ein akutes oligurisches/anurisches Nierenversagen und eine metabolische Azidose als Ausdruck der schlechten Perfusionsverhältnisse bei low-cardiac-output-Syndrom.

Dosistitration von NO:

Zu Beginn der inhalativen NO-Therapie wurde eine intraindividuelle Dosistitration nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt, um die für jeden Patienten effektivste Dosierung von NO zu bestimmen. Nach Registrieren von stabilen hämodynamischen Ausgangswerten wurden ansteigende Dosierungen verwendet, und die Dosis nach jeweils 20 Minuten, d.h. nach Erreichen eines „steady-state“, in folgenden Schritten erhöht:

0 ppm - 5 ppm - 10 ppm - 15 ppm - 20 ppm - 30 ppm - 40 ppm.

Die folgenden hämodynamischen Messungen wurden im „steady-state“ am Ende jeder Dosierungsstufe durchgeführt: ZVD, pulmonalarterielle Drucke, PCWP, systemische arterielle Drucke, HZV, PVR, SVR. Zusätzlich erfolgte eine Blutgasanalyse. Die Einstellungen des Beatmungsgeräts und die Dosierung der intravenös verabreichten Pharmaka wurden protokolliert und während der gesamten Dosistitration konstant gehalten.

Dauerapplikation von NO:

Nach Abschluss der Dosistitration erfolgte die weitere Therapie mit der für jeden Patienten effektivsten NO-Dosis auf der Grundlage des bei der Dosistitration individuell nachgewiesenen maximalen hämodynamischen Effektes bezogen auf die Veränderung des Cardiac Index. Die invasiv gemessenen hämodynamischen Parameter und eine Blutgasanalyse wurden in stündlichen Abständen protokolliert, HZV-Messungen wurden alle 4 Stunden durchgeführt, oder im Falle plötzlicher hämodynamischer Veränderungen bis zum Abschluss der Studie. Alle 24 Stunden wurde der Methämoglobinspiegel kontrolliert.

Transösophageale Echokardiographie

Transösophageale echokardiographische Untersuchungen wurden vor Beginn der Dosistitration, während der Dosistitration, unter Dauerapplikation von NO und nach der Entwöhnung von der inhalativen NO-Therapie durchgeführt, wenn die Patienten sich ohne inhalative NO-Gabe in einem stabilen hämodynamischen Zustand befanden.

3.3.6 NO-Auslassversuche

Um die hämodynamischen Effekte einer inhalativen Dauerapplikation von NO auch im Hinblick auf eine Toleranzentwicklung oder Tachyphylaxie sowie ein Rebound-Phänomen

bei abrupter Unterbrechung der inhalativen NO-Zufuhr beurteilen zu können, wurden täglich NO-Auslassversuche durchgeführt. Diese erfolgten unter echokardiographischer Kontrolle, um eine Veränderung der rechtsventrikulären Funktion absolut und im zeitlichen Verlauf abschätzen zu können, und die Effekte einer abrupten Unterbrechung der NO-Zufuhr auf die Funktion des rechten Ventrikels zu evaluieren. Hierzu wurde die NO-Zufuhr für 20 Minuten unterbrochen und die hämodynamischen Parameter zu den Zeitpunkten –5 min, 0 min, 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 25 min und 30 min protokolliert, d.h. vor Unterbrechung der NO-Zufuhr bis 10 Minuten nach erneuter Zufuhr von NO. Die dabei erhobenen Daten wurden herangezogen, um über eine Weiterführung der Therapie beziehungsweise über eine Entwöhnung von der NO-Beatmung zu entscheiden.

3.3.7 Entwöhnung von der inhalativen NO-Therapie

Die Entwöhnung von der NO-Beatmung sollte bei rückläufigem Katecholaminbedarf und somit nach hämodynamischer Stabilisierung erfolgen. Die bei den NO-Auslassversuchen erhobenen Befunde sollten Aufschluss geben über die Erholung der rechtsventrikulären Funktion und ein mögliches Rebound-Phänomen nach Unterbrechung der NO-Zufuhr. In Abhängigkeit von diesen Befunden sollte die NO-Dosierung in kleinen Schritten (1ppm/h) reduziert und schließlich ganz beendet werden.

3.3.8 Statistische Methoden

Alle Werte wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Die deskriptive Datenanalyse wurde mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 97, die explorative Analyse und die statistische Auswertung mit dem Programmpaket SPSS 7.0 für Windows durchgeführt. Daten mit Messwiederholung wurden mittels Varianzanalyse verglichen. Bei Paarvergleichen wurde der t-Test für gepaarte Stichproben eingesetzt. Der Friedman- und der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben wurden verwendet, um Unterschiede vor und unter Therapie zu verschiedenen Zeitpunkten zu analysieren. Für Vergleiche zu mehreren Zeitpunkten und Messwiederholungen wurde adjustiert. Die Dosisitrationsstudie wurde zusätzlich analysiert, um die jeweils niedrigste effektive Dosis herauszufinden.

Ein Wert von $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3.4 Studie II: Konzept zur Unterstützung der rechtsventrikulären Funktion nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device

3.4.1 Patientenkriterien

Während des Studienzeitraums wurde bei 52 Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz ein LVAD zur mechanischen Kreislaufunterstützung implantiert. In die Studie wurden konsekutiv 18 Patienten eingeschlossen, zwei weibliche und 16 männliche Patienten im mittleren Alter von 48 Jahren (20-62 Jahre). Alle Patienten waren akzeptierte Transplantationskandidaten; bei neun Patienten bestand eine dilatative Kardiomyopathie, bei neun Patienten eine ischämische Kardiomyopathie. Bei fünf dieser Patienten war zusätzlich präoperativ die Unterstützung mit einer IABP erforderlich.

Vor LVAD-Implantation bestand bei allen Patienten trotz maximaler pharmakologischer Unterstützung ein therapierefraktes low-cardiac-output-Syndrom, mit folgenden präoperativ gemessenen hämodynamischen Parametern (Mittelwerte \pm Standardabweichung):

CI: 1.9 ± 0.6 L/min/m², ZVD: 15 ± 5 mm Hg, PAM: 35 ± 6 mm Hg, PCWP: 23 ± 6 mm Hg, PVR: 309 ± 139 dynes·s·cm⁻⁵ und SVR: 1395 ± 647 dynes·s·cm⁻⁵.

Ein das LVAD-Programm für diese Patientengruppe betreffendes positives Votum der Ethikkommission lag ebenso vor wie die Einverständniserklärung von allen Patienten oder deren nächsten Angehörigen bezüglich der LVAD-Implantation und des postoperativen Managements, einschließlich einer inhalativen NO-Therapie.

3.4.2 LVAD-Systeme

Vier unterschiedliche LVAD-Systeme wurden im Rahmen der Studie verwendet. Bei zwei Patienten wurde ein Berlin Heart-LVAD mit apikaler Kanüle implantiert, bei einem Patienten ein Heart-Mate-Device, bei zwei Patienten ein DeBakey-VAD und bei 13 Patienten ein Novacor-LVAS.

3.4.3 Zufuhr von NO

Alle Patienten wurden mit dem Respirator Siemens Servo 300/NO-B (Siemens-Elema, Schweden) beatmet, das mit einer integrierten Option zur NO-Beatmung ausgerüstet ist (136). Die eingebaute NO-Beatmungsoption besteht aus einem zusätzlichen Gasmodul, dass an die Patienteneinheit des Beatmungsgeräts angeschlossen wird und über ein digital kontrolliertes NO-Ventil verfügt, mit dem sich in der Mischkammer NO-Konzentrationen zwischen 0.5 und 50 ppm zuführen lassen. Die verabreichten Konzentrationen von NO und O₂ werden getrennt reguliert. Die Zufuhr von NO erfolgt aus Stickstoff-Gasflaschen, die eine Konzentration von 1000 ppm NO enthalten (AGA AB Healthcare, Lidingö, Schweden). Mit dem Beatmungssystem ist eine Kalibrierung mit den herkömmlichen industriellen Gasflaschen, die das NO-Gemisch enthalten, möglich, sodass eine Kalibrierung mit hochgereinigtem Kalibrationsgas entfällt. Die inspiratorischen und expiratorischen NO/NO₂-Konzentrationen werden kontinuierlich im Beatmungskreislauf mit zwei elektrochemischen Zellen gemessen (Abbildung 11).

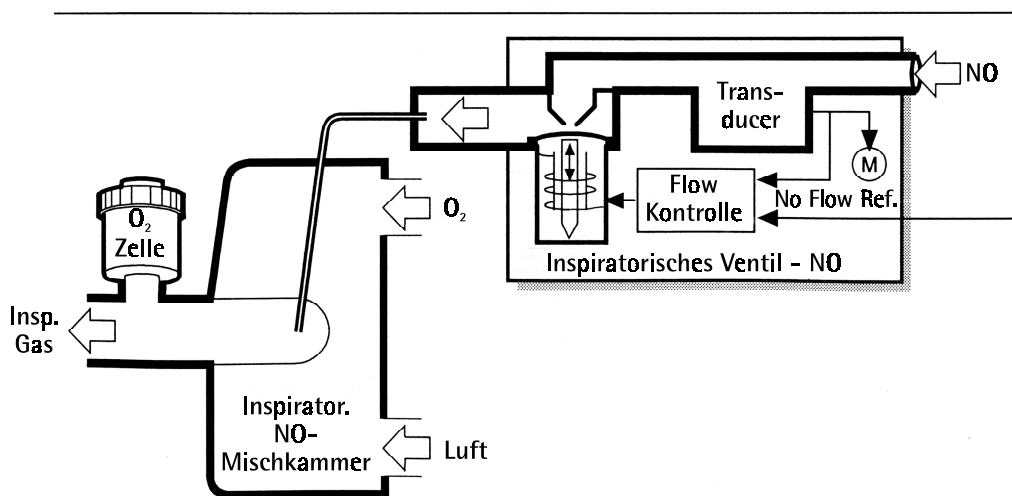


Abb. 11: **Siemens Servo Ventilator 300/NO-B: Funktionsprinzip der NO-Beimischung**

Schematische Darstellung der in das Beatmungsgerät integrierten Patienteneinheit zur inhalativen NO Verabreichung mit dem Siemens Servo Ventilator 300/NO-B. Anhand der eingestellten NO-Konzentration wird ein NO-Flowreferenzsignal errechnet. Das Flowreferenzsignal wird der oben abgebildeten Patienteneinheit zugeführt und steuert das inspiratorische NO-Ventil, um eine bestimmte Menge NO-Gas durch einen Schlauch zum inspiratorischen Mischteil zu führen.

3.4.4 Studiendesign

Alle 18 Patienten wurden bereits intraoperativ bei drohendem Rechtsherzversagen bei Abgang vom kardiopulmonalen Bypass mit 30-40 ppm NO behandelt, das inhalativ über die Beatmung mit einem Servo 300/NO-B zugeführt wurde und den Patiententransport auf die Intensivstation unter kontinuierlicher NO-Beatmung ermöglichte.

Die Patienten wurden postoperativ direkt nach Ankunft auf der Intensivstation nach Studienschema behandelt, wenn intraoperativ auch unter inhalativer NO-Therapie bereits ein hoher oder steigender Katecholaminbedarf erforderlich war, um eine ausreichende Füllung des LVAD zu erreichen, eine ausreichende Volumensubstitution und gegebenenfalls die Gabe des PDE-II-Inhibitors Enoximon (Perfan) vorausgesetzt waren, und unter allen Maßnahmen eine grenzwertige systemische Kreislauftsituation ohne peripheren Widerstandsverlust bestand. Bei der Mehrzahl der Patienten traten ein akutes oligurisches/anurisches Nierenversagen und eine metabolische Azidose als Ausdruck der marginalen peripheren Perfusionsverhältnisse auf.

Das primäre Behandlungsziel früh postoperativ war ein relativ niedriger Cardiac Index von 2.5 L/min/m^2 ($\geq 2.3 \text{ L/min/m}^2$ und $\leq 2.8 \text{ L/min/m}^2$). Das hier zugrundeliegende Konzept beinhaltet die Annahme, dass ein Cardiac Index dieser Größenordnung für diese Patientengruppe ausreichend ist, um einerseits eine adäquate Organperfusion sicherzustellen, und andererseits den venösen Rückstrom zum rechten Ventrikel so gering zu halten, dass der myopathische rechte Ventrikel keiner unangemessenen Belastung durch ein hohes HZV ausgesetzt wird. Ein peripherer Widerstandsverlust mit Vasoplegie wie bei einem „systemic-inflammatory-response-Syndrom“ (SIRS) oder eine Sepsis durften nicht vorliegen.

Erreicht werden sollte dieses Behandlungsziel durch eine möglichst geringe Katecholamintherapie mit Adrenalin unter primärer Berücksichtigung des Cardiac Index und einen restriktiven Volumenersatz. Der Abgang vom kardiopulmonalen Bypass gelang oft nur unter hochdosierter Adrenalinzufuhr und Gabe von Enoximon (Perfan). Die Therapie mit Enoximon (Perfan) wurde postoperativ abgesetzt, um einheitliche Bedingungen zu erreichen. Die Adrenalinzufuhr wurde in kleinen Schritten unter strenger Beachtung des Cardiac Index reduziert.

Die Entwöhnung von der inhalativen NO-Therapie sollte basierend auf den Erfahrungen der Studie I nach Reduktion der Katecholamindosierung und hämodynamischer Stabilisierung um 1-5 ppm/h bei initial hoher Dosierung und in kleinen Schritten von maximal 1 ppm/h bei niedrigen Dosierungen erfolgen. Bei Anstieg des PVR mit konsekutivem Abfall des Cardiac Index unter Reduktion der NO-Dosis sollten die Intervalle, in denen NO reduziert wurde, länger gewählt werden, um ein Rebound-Phänomen bis zum endgültigen Absetzen der inhalativen NO-Behandlung zu minimieren.

Die invasiv gemessenen hämodynamischen Parameter wie ZVD, pulmonalarterielle Drucke, linksatrialer Druck und/oder PCWP, systemische arterielle Drucke, HZV und die abgeleiteten Werte Cardiac Index, PVR und SVR wurden stündlich bis zur Beendigung der inhalativen NO-Therapie protokolliert.

3.4.5 Statistische Methoden

Alle Werte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die deskriptive Datenanalyse erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 97, die explorative Analyse und statistische Auswertung mit dem Programmpaket SPSS 9.0 für Windows. Die Verläufe der hämodynamischen Parameter über die Zeit wurden mittels Friedman-Test untersucht. Zur Einhaltung des globalen Fehlers I. Art wurde nach dem Abschlussprinzip verfahren. Unterschiede zwischen den Ausgangswerten und den übrigen Zeitpunkten wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test analysiert, wobei der *P*-Wert nach der Methode von Bonferoni-Holm adjustiert wurde.

Ein Wert von $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3.5 Studie III: Modulation von Plasma Endothelin-1 und Big Endothelin-1 durch inhalative NO-Therapie nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device

3.5.1 Patientenkriterien

Es wurden 15 Patienten (14 Männer und eine Frau) im mittleren Lebensalter von 48 Jahren (37-60 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Die Grunderkrankung war bei acht Patienten eine dilatative und bei sieben Patienten eine ischämische Kardiomyopathie. Alle Patienten waren akzeptierte Transplantationskandidaten mit terminaler Herzinsuffizienz im low-cardiac-output-Syndrom, das sich unter maximaler pharmakologischer Therapie nicht stabilisieren ließ. Bei allen Patienten wurde klinisch die Indikation zur notfallmäßigen LVAD-Implantation gestellt. Bei allen Patienten trat intraoperativ bei Abgang vom kardiopulmonalen Bypass aufgrund einer sekundären pulmonalen Hypertonie eine rechtsventrikuläre Dysfunktion auf, die mit einer inhalativen NO-Therapie behandelt wurde. Ein positives Votum der Ethikkommission und das Einverständnis der Patienten oder der nächsten Angehörigen lagen vor.

3.5.2 LVAD-Systeme

Im Rahmen der Studie kamen drei unterschiedliche LVAD-Systeme zum Einsatz. Bei jeweils fünf Patienten wurde ein Berlin Heart-LVAD, ein Novacor-LVAS und ein DeBakey-VAD implantiert.

3.5.3 Zufuhr von NO

Alle Patienten wurden wie in Studie II mit dem Respirator Siemens Servo 300/NO-B (Siemens-Elema, Schweden) beatmet, das mit einer integrierten Option zur NO-Beatmung ausgerüstet ist (s.o.).

3.5.4 Studiendesign

Alle Patienten wurden bereits intraoperativ bei Abgang vom kardiopulmonalen Bypass mit NO behandelt, das inhalativ mit dem Beatmungsgerät Servo 300/NO-B zugeführt wurde

und den Patiententransport auf die Intensivstation unter kontinuierlicher NO-Beatmung gewährleistete.

Die Entwöhnung von der inhalativen NO-Behandlung sollte wie für Studie II beschrieben nach Reduktion der Katecholamintherapie und hämodynamischer Stabilisierung um 1-5 ppm/h bei initial hoher Dosierung und in kleinen Schritten von maximal 1 ppm/h bei niedrigen Dosierungen erfolgen. Einem möglichen Rebound-Phänomen mit Anstieg des PVR und Abfall des Cardiac Index unter Reduktion der NO-Dosis sollte durch Verlängerung der Reduktionsintervalle bis zum endgültigen Absetzen der inhalativen NO-Behandlung begegnet werden.

Die Plasmakonzentrationen von ET-1 und Big ET-1 wurden präoperativ, am kardiopulmonalen Bypass vor inhalativer NO-Therapie und 12 h, 24 h, 48 h postoperativ unter NO-Therapie sowie 72 h nach Beendigung der inhalativen NO-Verabreichung gemessen. Die Abnahmen erfolgten zu jedem Zeitpunkt aus dem arteriellen Zugang, dem zentralvenösen Katheter sowie aus dem distalen Lumen des Pulmonalkatheters.

Zeitgleich zu den Plasmaspiegelentnahmen wurden die folgenden hämodynamischen Parameter protokolliert: ZVD, pulmonalarterielle Drucke, PCWP, systemische arterielle Drucke, HZV und die abgeleiteten Werte Cardiac Index, PVR und SVR.

Endothelin-1- und Big Endothelin-Plasmaspiegel

Die Plasmaproben wurden in eisgekühlte EDTA-Plasmaröhrchen aufgenommen, unmittelbar nach Abnahme auf Eis gelagert in das Labor transportiert, bei +4 Grad Celsius zentrifugiert und bis zur Analyse bei -70 Grad Celsius gelagert. Die Proben der Patienten 1-10 wurden in Kooperation im Labor von PD Dr. Berthold Hoher, Abteilung Nephrologie, Universitätsklinikum Charité der Humboldt Universität zu Berlin bestimmt. Die Proben der Patienten 11-15 wurden von der Immundiagnostik AG (Wiesenheimstr. 4, 64625 Bensheim) analysiert.

Die Bestimmungen von Big ET-1 und ET-1 wurden mit einem kommerziell vertriebenen ELISA-Kit (Immundiagnostik AG, Wiesenheimstr. 4, 64625 Bensheim) durchgeführt. Der Kit für Big ET-1 ist selektiv für alle drei Isoformen von Big ET-1, bei einer Kreuzreaktivität von Big ET-1 mit allen ET-Isoformen von < 1 %. Der ET-1-Kit ist selektiv für ET-1 und zeigt eine niedrige Kreuzreaktivität mit ET-2 und ET-3 von jeweils < 5 % sowie mit Big ET von < 1 %.

Die untere Nachweisgrenze für ET-1 war 0.05 fmol/L und für Big ET-1 0.1 fmol/L. Die Normwerte in humanem EDTA-Plasma sind für die verwendete Bestimmungsmethode mit 0.2-0.7 fmol/L für ET-1 und für Big ET-1 bis 0.7 fmol/L angegeben. Alle ET-1- und Big ET-1-Plasmaspiegel beziehen sich auf Angaben in fmol/L.

3.5.5 Statistische Methoden

Die ET-1- und Big ET-1-Plasmaspiegel wurden als Mittelwerte \pm Standardfehler und alle übrigen Werte als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Die deskriptive Datenanalyse erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 97, die explorative Analyse und statistische Auswertung mit dem Programmpaket SPSS 9.0 für Windows. Die Verläufe der hämodynamischen Parameter sowie ET-1 und Big ET-1 über die Zeit wurden mittels Friedman-Test untersucht. Zur Einhaltung des globalen Fehlers I. Art wurde nach dem Abschlussprinzip verfahren. Unterschiede zwischen den Ausgangswerten und den übrigen Zeitpunkten wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet, wobei der *P*-Wert nach der Methode von Bonferoni-Holm adjustiert wurde. Die Korrelationen der Plasmakonzentrationen von ET-1 und Big ET-1 mit hämodynamischen Parametern wurden mittels linearer Regression analysiert.

Ein Wert von $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Studie I: Inhalative Verabreichung von NO zur Behandlung einer rechtsventrikulären Dysfunktion nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device

4.1.1 Dosistitration

Vor Beginn der inhalativen NO-Therapie, also zum Zeitpunkt 0 der Studie, befanden sich alle acht Patienten postoperativ nach LVAD-Implantation trotz hochdosierter Katecholamintherapie in einem low-cardiac-output-Syndrom bei rechtsventrikulärer Dysfunktion aufgrund eines sekundären pulmonalen Hypertonus (Tabelle 2).

Tabelle 2:

CI = Cardiac Index; PAM = mittlerer pulmonalarterieller Druck; ZVD = zentralvenöser Druck; MAD = mittlerer arterieller Druck; PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand

Hämodynamische Parameter vor NO-Therapie

Pat.	CI (L/min/m ²)	PAM (mmHg)	ZVD (mmHg)	MAD (mmHg)	PVR (dynes·s·cm ⁻⁵)	Adrenalin (µg/kg/min)
1	1,9	22	10	74	244	0,55
2	2,3	29	7	63	299	0,16
3	2,1	31	8	69	475	0,34
4	2,3	33	13	73	440	0,9
5	2,1	35	13	72	400	0,6
6	1,3	25	19	96	512	0,33
7	1,7	26	8	69	329	0,48
8	2,3	25	14	74	207	0,44
Summe	2 ± 0,4	28 ± 4	11 ± 5	76 ± 16	363 ± 110	0,46 ± 0,22

Bereits kurze Zeit nach Beginn der inhalativen NO-Behandlung zeigte sich ein signifikanter, dosisabhängiger und anhaltender Abfall des PVR, begleitet von einem Anstieg des Cardiac Index (Abbildung 12). Der PAM nahm signifikant ab, während der ZVD unverändert blieb (Abbildung 12).

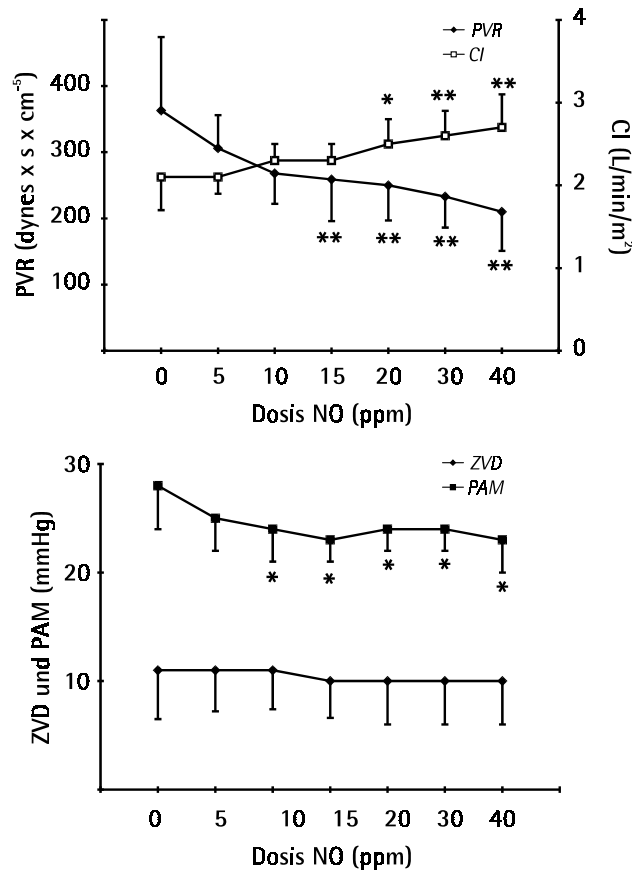


Abb. 12: **NO-Dosistitration**

Beziehung zwischen der inhalativen Dosis von NO (0-40 ppm) und hämodynamischen Effekten.

Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung. * p < 0.05; ** p < 0.01 vs. 0 ppm NO.

Obere Abb.: PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand; CI = Cardiac Index.

Untere Abb.: PAM = mittlerer pulmonalarterieller Druck; ZVD = zentralvenöser Druck.

Die hämodynamischen Veränderungen sind in der Tabelle 3 zusammengefasst:

Tabelle 3:

PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand (dynes x s x cm⁻⁵); CL = Cardiac Index (L/min/m²); PAM = mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg);

MAD = mittlerer arterieller Druck (mmHg); ZVD = zentralvenöser Druck (mmHg); TPG = transpulmonaler Gradient (mmHg); SVR = systemischer Widerstand (dynes x s x cm⁻⁵), angegeben sind Mittelwerte Standardabweichung.

* p < 0,05 vs. 0 ppm NO; ** p < 0,01 vs. 0 ppm NO

NO Dosistitration: Hämodynamische Parameter

Parameter	Dosis NO (ppm)							
	0	5	10	15	20	30	40	
PVR	363 ± 110	306 ± 50	268 ± 46	259 ± 63	250 ± 54**	233 ± 47**	210 ± 59**	P<0,0001
CI	2 ± 0,4	2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,5 ± 0,3*	1,6 ± 0,4**	2,7 ± 0,4**	P<0,003
PAM	28 ± 4	25 ± 3	24 ± 3	23 ± 2*	24 ± 2*	24 ± 2*	23 ± 3*	P<0,02
MAD	76 ± 16	76 ± 19	75 ± 17	74 ± 16	75 ± 18	75 ± 16	74 ± 16	n.s.
ZVD	11 ± 5	11 ± 4	11 ± 4	10 ± 3	10 ± 4	10 ± 4	10 ± 4	n.s.
TPG	17 ± 4	15 ± 3	15 ± 3	14 ± 3	15 ± 2	14 ± 2	13 ± 3	P<0,02
SVR	1416 ± 731	1371 ± 392	1204 ± 332	1149 ± 316	1126 ± 324	1083 ± 284	1069 ± 253	n.s.

Die maximalen Effekte unter NO-Dosistitration, bezogen auf den Cardiac Index, wurden intraindividuell mit Dosierungen zwischen 25 und 40 ppm erreicht (im Mittel 33.8 ± 7.4 ppm NO). Im Vergleich zu den Werten vor inhalativer NO-Gabe (Zeitpunkt 0) stieg der Cardiac Index, bezogen auf den maximalen bei jedem Patienten beobachteten Effekt, von 2.0 ± 0.4 L/min/m² auf 2.8 ± 0.2 L/min/m² an ($p < 0.01$), und der PVR fiel von 363 ± 110 dynes·s·cm⁻⁵ auf 220 ± 68 dynes·s·cm⁻⁵ ab ($p < 0.01$).

Während Inhalation von 40 ppm NO, der maximal während der Dosistitration verabreichten Dosis, nahm der Cardiac Index von 2.0 ± 0.4 L/min/m² auf 2.7 ± 0.4 L/min/m² zu ($p < 0.003$) (Abbildung 13), und der PVR nahm von 363 ± 110 dynes·s·cm⁻⁵ auf 210 ± 59 dynes·s·cm⁻⁵ ab ($p < 0.0001$) (Abbildung 14), bezogen auf den Ausgangswert vor NO-Inhalation.

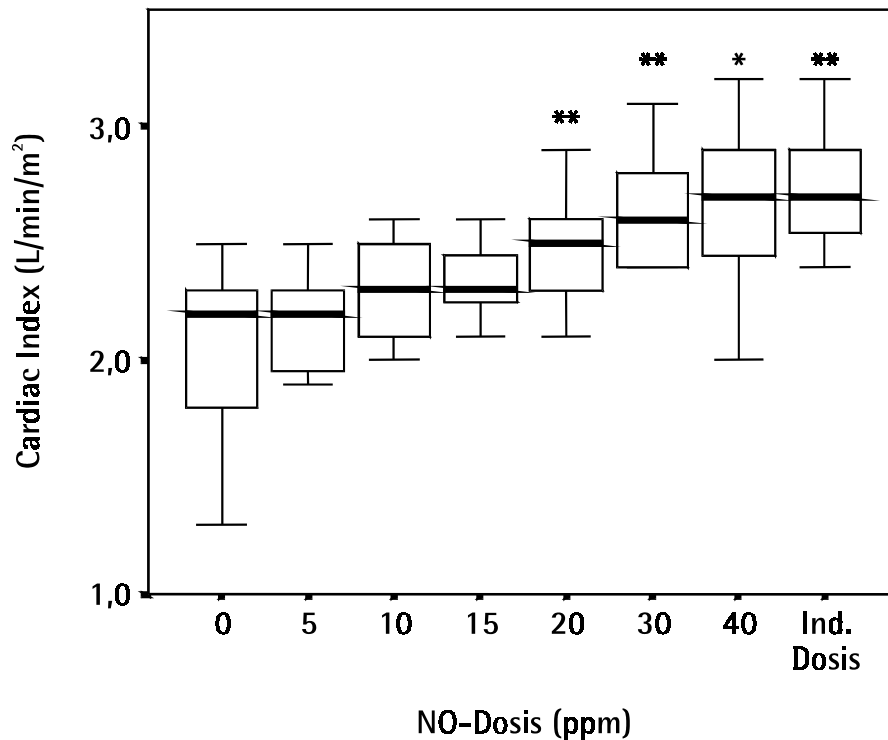


Abb. 13: **NO-Dosistitration**

Beziehung zwischen der inhalativen Dosis von NO (0-40 ppm) bzw. dem individuell max. Effekt und dem Cardiac Index (CI). Angegeben sind Box Plots.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ vs. 0 ppm NO.

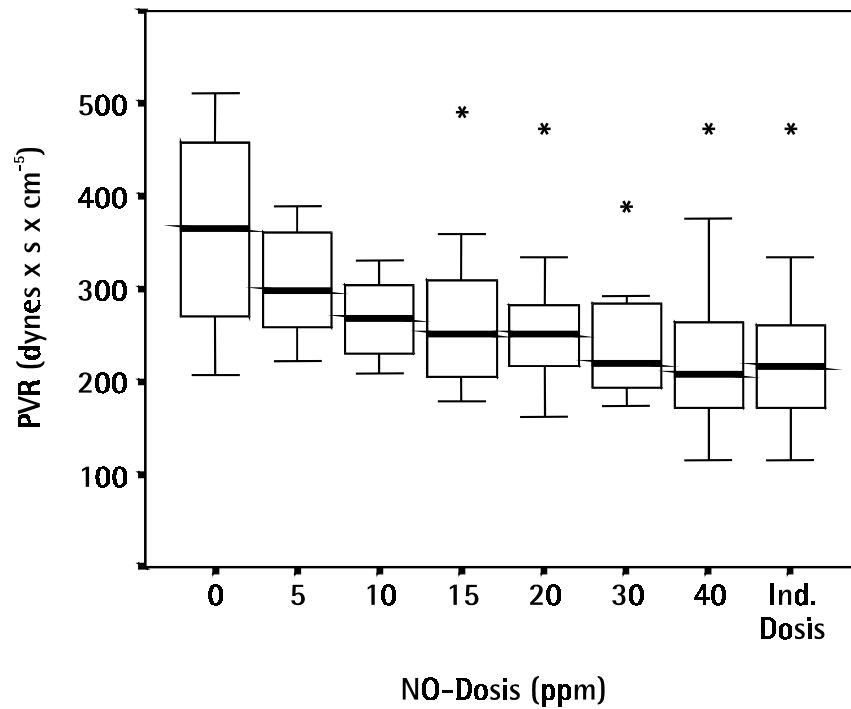


Abb. 14: **NO-Dosistitration**

Beziehung zwischen der inhalativen Dosis von NO (0-40 ppm) bzw. dem individuell max.Effekt und dem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR). Angegeben sind Box Plots. * $p < 0.05$.

Der PAM sank von 28 ± 4 mm Hg auf 23 ± 3 mm Hg ($p < 0.02$) (Abbildung 15), und entsprechend fiel der transpulmonale Gradient von 17 ± 4 mm Hg auf 13 ± 3 mm Hg ab ($p < 0.02$).

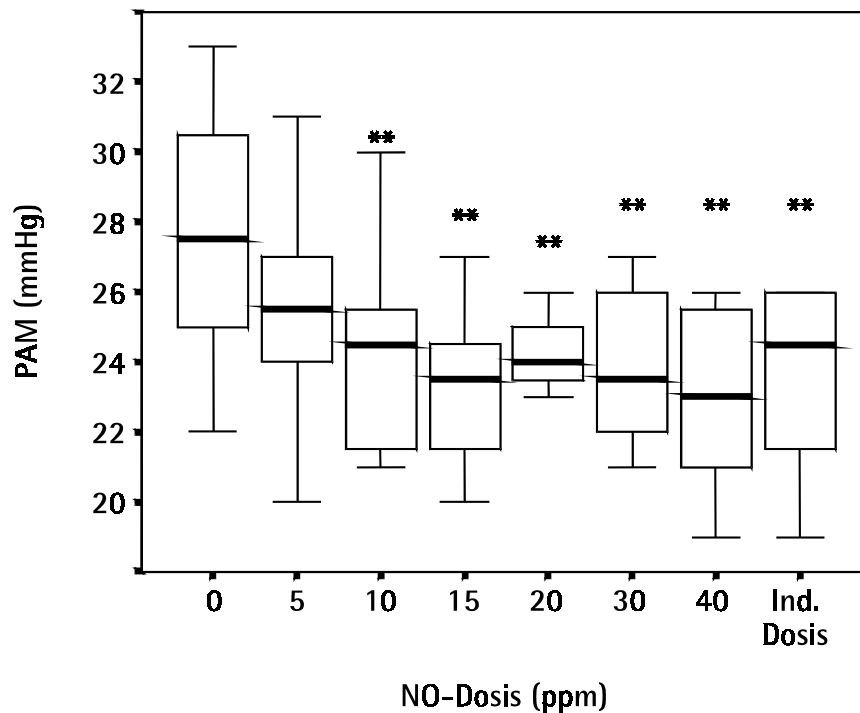


Abb. 15: **NO-Dosistitration**

Beziehung zwischen der inhalativen Dosis von NO (0-40 ppm) bzw. dem individuell max.Effekt und dem mittleren pulmonalarterieller Druck (PAM). Angegeben sind Box Plots. ** $p < 0.01$ vs. 0 ppm NO.

Bezogen auf hämodynamische Parameter waren statistisch signifikante Effekte ab 15 ppm für den PVR, ab 10 ppm für den PAM und ab 20 ppm für den Cardiac Index nachweisbar; d.h. ab der jeweils angegebenen Dosis ließen sich, bezogen auf den Ausgangswert, signifikante Veränderungen ohne NO-Inhalation nachweisen. Während der Dosistitration von NO veränderten sich der systemische arterielle Druck, der ZVD (Abbildung 12), der PCWP und die Herzfrequenz nicht signifikant.

Bei keinem der acht Patienten bestand bei Studieneinschluss eine Einschränkung des pulmonalen Gasaustauschs. Der $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient vor inhalativer Behandlung mit NO betrug 352 ± 131 mm Hg und veränderte sich unter NO-Dosistitration nicht signifikant.

4.1.2 Dauerapplikation von NO

Die Patienten wurden im Anschluss an die Dosistitration mit der intraindividuell effektivsten NO-Dosierung weiterbehandelt (25-40 ppm NO); die Dauer der NO-Therapie betrug 2-8 Tage. Die hämodynamischen Veränderungen unter inhalativer NO-Therapie über 48 Stunden und bis zur individuellen Beendigung der NO-Beatmung sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4:

PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand ($\text{dynes} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$); CL = Cardiac Index ($\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$); PAM = mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg);

MAD = mittlerer arterieller Druck (mmHg); ZVD = zentralvenöser Druck (mmHg); TPG = transpulmonaler Gradient (mmHg); SVR = systemischer Widerstand ($\text{dynes} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$), angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung.

*p < 0,01 vs. 0 h

Zeitlicher Verlauf der hämodynamischen Parameter unter NO-Therapie

Parameter	Zeit (h)					
	0	8	24	48	NO Ende	
PVR	363 \pm 110	206 \pm 56*	165 \pm 30*	155 \pm 33*	224 \pm 96	P<0,0001
CL	2 \pm 0,4	2,9 \pm 0,3*	3,2 \pm 0,6*	3,3 \pm 0,6*	3,03 \pm 0,5*	P<0,003
PAM	28 \pm 4	23 \pm 3*	21 \pm 3*	21 \pm 2*	27 \pm 7*	P<0,0001
MAD	76 \pm 16	74 \pm 8	78 \pm 11	82 \pm 11	77 \pm 8	n.s.
ZVD	11 \pm 5	9 \pm 2	9 \pm 3	10 \pm 2	10 \pm 2	n.s.
TPG	17 \pm 4	14 \pm 3	12 \pm 2*	12 \pm 3*	16 \pm 7	P<0,003
SVR	1416 \pm 731	970 \pm 190*	960 \pm 243*	966 \pm 171*	983 \pm 176*	P<0,01

Bezogen auf die Werte vor Behandlungsbeginn stieg der Cardiac Index von 2.0 ± 0.4 L/min/m² auf 2.9 L/min/m² nach 8 Stunden, 3.2 ± 0.6 L/min/m² nach 24 Stunden und 3.3 L/min/m² nach 48 Stunden an ($p < 0.003$) (Abbildung 16).

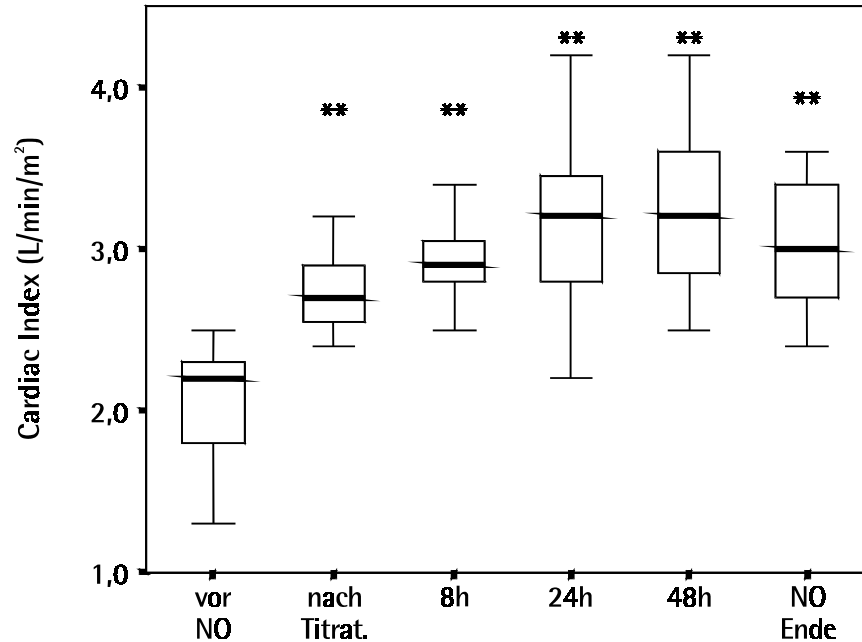


Abb. 16: **Dauerapplikation von NO**

Effekte einer inhalativen Verabreichung von NO über 48 Stunden bzw. nach Absetzen von NO auf den Cardiac Index (CI). Angegeben sind Box Plots.

** $p < 0.01$ vs. vor inhalativer NO-Therapie.

Der PVR fiel von 363 ± 110 dynes·s·cm⁻⁵ auf 206 ± 56 dynes·s·cm⁻⁵, 165 ± 30 dynes·s·cm⁻⁵, und 155 dynes·s·cm⁻⁵ nach 8, 24 und 48 Stunden ab ($p < 0.0001$) (Abbildung 17).

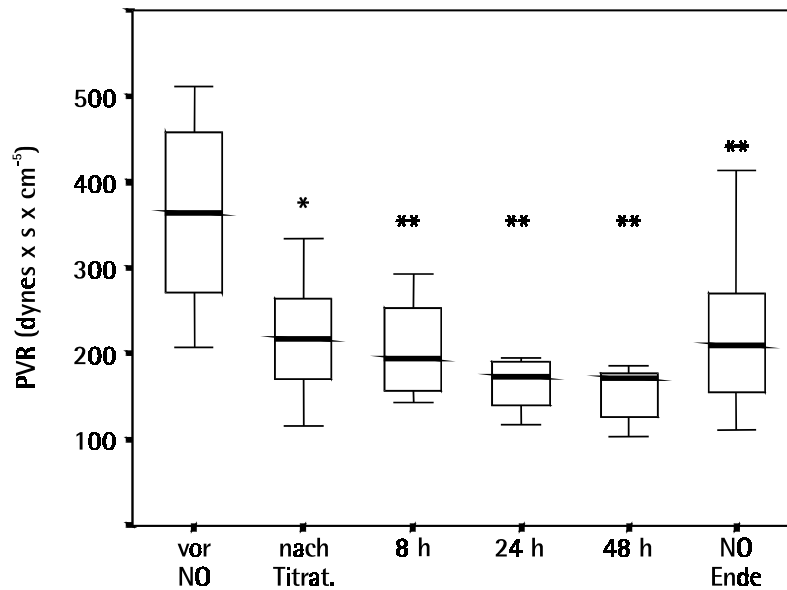


Abb. 17: **Dauerapplikation von NO**

Effekte einer inhalativen Verabreichung von NO über 48 Stunden bzw. nach Absetzen von NO auf den pulmonalvaskulären Widerstand (PVR). Angegeben sind Box Plots.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ vs. vor inhalativer NO-Therapie.

Der PAM sank fortlaufend innerhalb von 48 Stunden von 28 ± 4 mmHg auf 21 ± 2 mm Hg ($p < 0.0001$) (Abbildung 18); entsprechend fiel der transpulmonale Gradient signifikant ab ($p < 0.003$) (Abbildung 19).

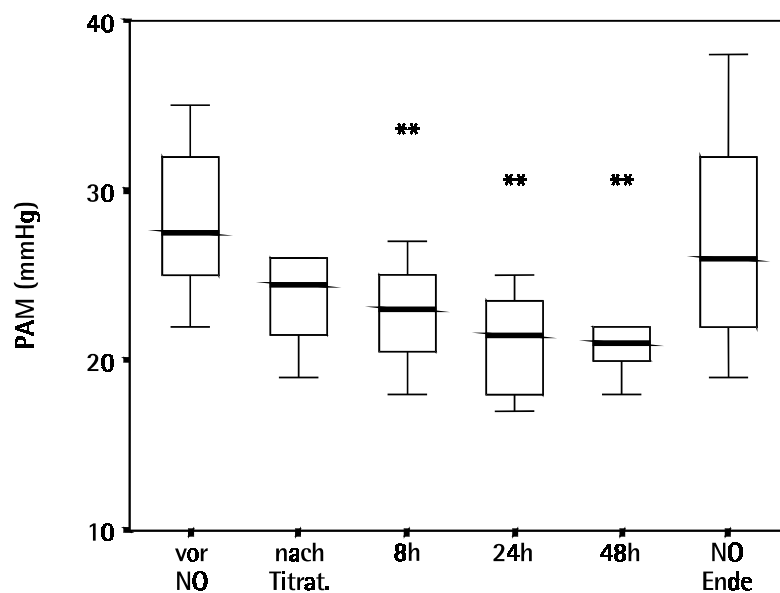


Abb. 18: **Dauerapplikation von NO**

Effekte einer inhalativen Verabreichung von NO über 48 Stunden bzw. nach Absetzen von NO auf den mittleren pulmonalarteriellen Druck (PAM). Angegeben sind Box Plots.

** $p < 0.01$ vs. vor inhalativer NO-Therapie.

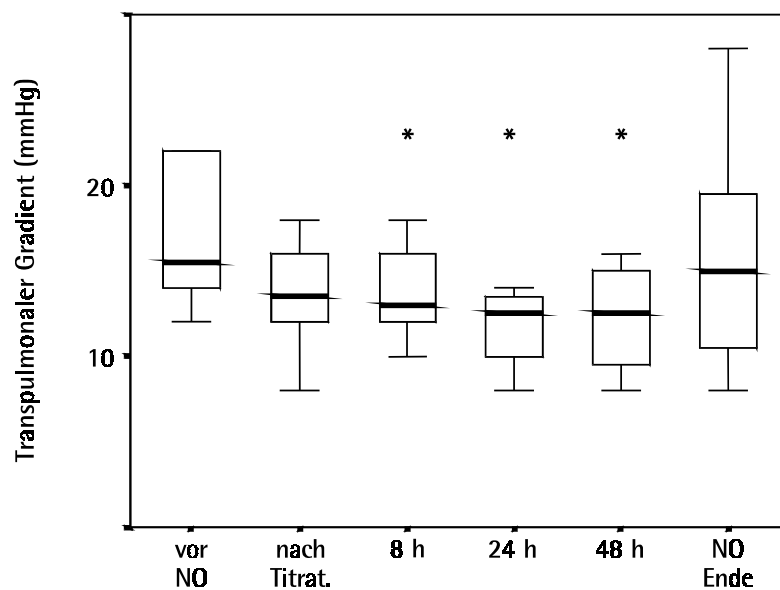


Abb. 19: **Dauerapplikation von NO**

Effekte einer inhalativen Verabreichung von NO über 48 Stunden bzw. nach Absetzen von NO auf den transpulmonalen Gradienten. Angegeben sind Box Plots.

* $p < 0.05$ vs. vor inhalativer NO-Therapie.

Mit Anstieg des Cardiac Index nahm der SVR in 48 Stunden signifikant von 1416 ± 731 dynes·s·cm⁻⁵ auf 966 ± 171 dynes·s·cm⁻⁵ ab. Der arterielle Mitteldruck und der ZVD zeigten während der Dauer der NO-Inhalation keine signifikante Veränderung. Der $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient war unter inhalativer Dauertherapie mit NO gleichfalls unverändert, sodass die Oxygenierung durch inhalativ verabreichtes NO in diesem Patientenkollektiv nicht beeinflusst wurde, wobei vorauszuschicken ist, dass die Patienten vor NO-Inhalation einen normalen pulmonalen Gasaustausch hatten. Vor Behandlungsbeginn betrug der $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient 352 ± 151 , am Ende der NO-Dosistitration 396 ± 99 und nach 48 Stunden NO-Therapie 378 ± 80 . Die inhalative NO-Behandlung wurde im Verlauf der Therapie individuell schrittweise reduziert. Nach Beendigung der NO-Behandlung wurde der Cardiac Index mit 3.0 ± 0.5 L/min/m² und der PVR mit 224 ± 96 dynes·s·cm⁻⁵ gemessen. Dies bedeutet, ein gradueller Anstieg des PVR und parallel dazu ein passagerer Anstieg des PAM und des transpulmonalen Gradienten wurden nach Ausschleichen der NO-Beatmung zwar registriert, aber ohne dass der Cardiac Index abfiel; bei allen Patienten war der hämodynamische Zustand unverändert stabil. Die hämodynamische Unterstützung mit Katecholaminen musste vor der inhalativen NO-Behandlung bei low-cardiac-output-Syndrom kontinuierlich erhöht werden; nach Beginn der NO-Inhalation ließ sich die Katecholamintherapie sukzessive reduzieren, wie am Verlauf der Adrenalindosierung gezeigt werden kann ($p < 0.0001$) (Abbildung 20).

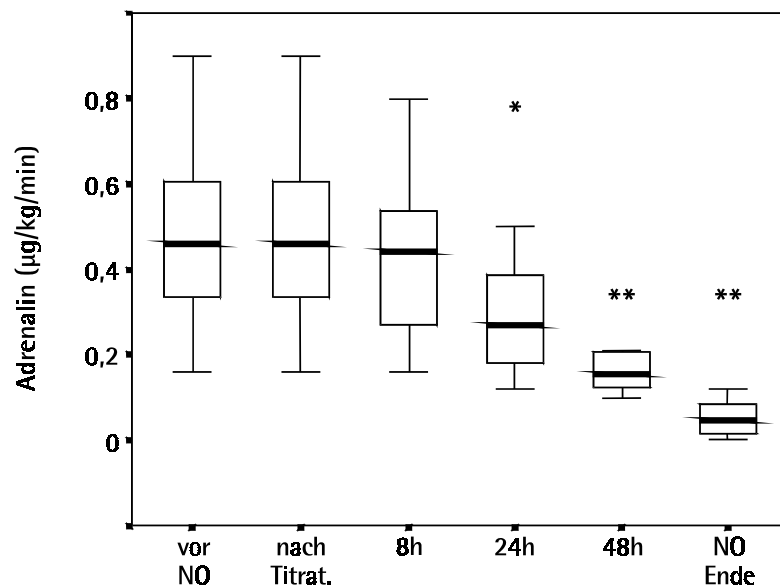


Abb. 20: **Dauerapplikation von NO**

Reduktion der Adrenalin-Dosierung unter inhalativen Verabreichung von NO über 48 Stunden bzw. nach Absetzen von NO. Angegeben sind Box Plots.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ vs. vor inhalativer NO-Therapie.

Die täglich gemessenen Methämoglobinspiegel lagen immer unter 2 %, und die kontinuierlich gemessenen NO₂-Spiegel waren unterhalb der Nachweisgrenze.

4.1.3 Transösophageale Echokardiographie

Die RVEF stieg von 24 ± 7 % vor NO-Inhalation auf 41 ± 7 % nach 24 Stunden, auf 43 ± 9 % nach 48 Stunden, 45 ± 6 % nach 72 Stunden und 47 ± 9 % nach 96 Stunden an. Die RVEF 24 Stunden nach Beendigung der NO-Therapie wurde mit 44 ± 7 % gemessen ($p < 0.01$) (Abbildung 26). Das RVEDV nahm von 168 ± 41 mL vor NO-Gabe in 24 Stunden auf 143 ± 36 mL ab, wurde nach 48 Stunden mit 154 ± 27 mL etwas höher gemessen, und fiel in 72 Stunden weiter auf 143 ± 30 mL und in 96 Stunden auf 135 ± 21 mL ab. Einen Tag nach Ausschleichen der NO-Inhalation betrug das RVEDV 118 ± 26 ml ($p < 0.01$) (Abbildung 27).

Vor NO-Behandlung lag eine leichte Trikuspidalinsuffizienz bei fünf Patienten und eine leichte-mittlere bei drei Patienten vor. Nach Beendigung der NO-Inhalation bestand bei allen Patienten maximal eine leichte Trikuspidalinsuffizienz.

4.1.4 NO-Auslassversuche (NO-„off“-Versuche) zur Evaluierung des Rebound-Phänomens sowie des Zeitverlaufs und des Ausmasses der Erholung der rechtsventrikulären Funktion unter Dauerapplikation von NO

Zur Evaluierung der hämodynamischen Effekte der inhalativen NO-Therapie, im Hinblick auf eine Toleranzentwicklung oder Tachyphylaxie sowie auf ein Rebound-Phänomen bei abrupter Sistierung der inhalativen NO-Zufuhr dienten in täglichen Abständen durchgeführte NO-Auslassversuche (NO-„off“-Versuche) unter echokardiographischer Kontrolle. Die NO-Zufuhr wurde für 20 Minuten unterbrochen und die hämodynamischen Parameter alle 5 Minuten bis zu 30 Minuten protokolliert (vor Unterbrechung der NO-Zufuhr bis 10 Minuten nach erneuter Zufuhr von NO). Die dabei gewonnenen Daten wurden herangezogen, um über eine Weiterführung der Therapie beziehungsweise über eine Entwöhnung von der NO-Beatmung zu entscheiden. Der zeitliche Verlauf der hämodynamischen Veränderungen im Rahmen eines NO-Auslassversuches ist in Abbildung 21 und 22 für die pulmonalarteriellen Drücke und den Cardiac Index exemplarisch dargestellt.

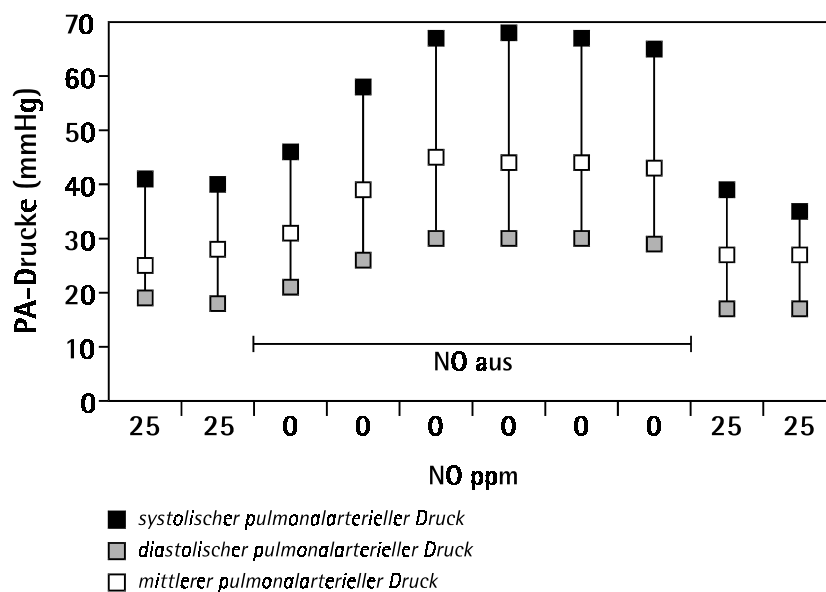


Abb. 21: NO-Auslassversuch

Unterbrechung der NO-Zufuhr (NO aus) für 30 min. (von 25 ppm auf 0 ppm NO). Die pulmonalarteriellen Drücke wurden alle 5 min. registriert, beginnend 10 min. vor Unterbrechung bis 10 min. nach erneuter Zufuhr von 25 ppm NO.

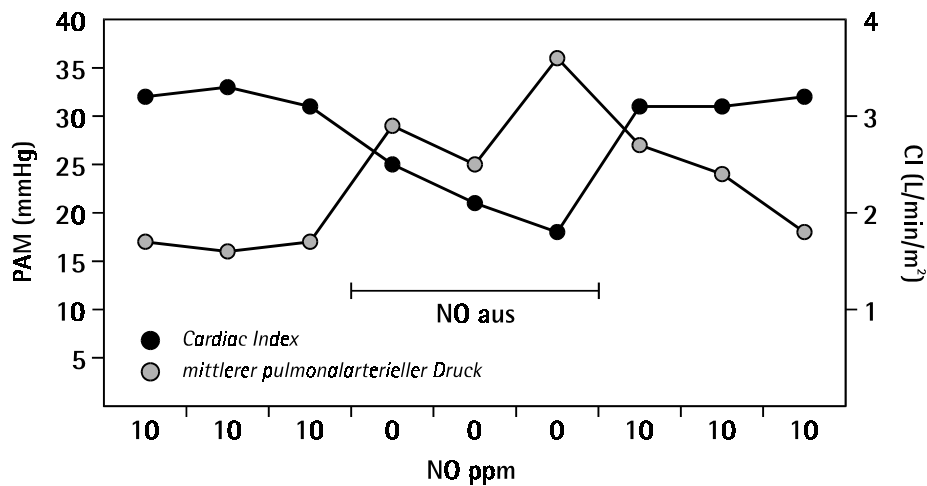


Abb. 22: NO-Auslassversuch

Unterbrechung der NO-Zufuhr (NO aus) für 15 min. (von 10 ppm auf 0 ppm NO). Der mittlere pulmonalarterielle Druck (PAM) und der Cardiac Index (CI) wurden alle 5 min. registriert, beginnend 15 min. vor Unterbrechung bis 15 min. nach erneuter Zufuhr von 10 ppm NO.

Hämodynamische Effekte

Die im folgenden beschriebenen hämodynamischen Auswirkungen einer abrupten Unterbrechung der NO-Zufuhr beziehen sich auf die absoluten Änderungen von den Ausgangswerten vor Unterbrechung der NO-Applikation zu den nach 20-minütiger Unterbrechung registrierten hämodynamischen Veränderungen.

Der PVR erhöhte sich am Tag 1 von 164 ± 67 auf 306 ± 115 dynes·s·cm⁻⁵, am Tag 2 von 183 ± 81 auf 289 ± 107 dynes·s·cm⁻⁵, am Tag 3 von 174 ± 42 auf 287 ± 52 dynes·s·cm⁻⁵ und am Tag 4 von 153 ± 74 auf 322 ± 49 dynes·s·cm⁻⁵ (Abbildung 23).

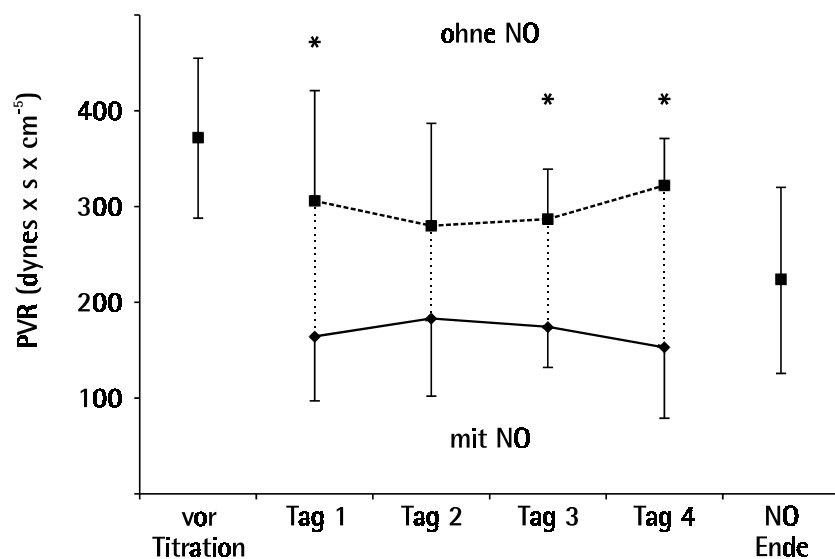


Abb. 23: NO-Auslassversuche im zeitlichen Verlauf

Die untere Kurve zeigt den pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) unter NO-Inhalation, die obere Kurve den PVR nach 20-minütiger Unterbrechung der NO-Zufuhr. Der erste Datenpunkt repräsentiert den Wert vor Beginn der NO-Therapie und der letzte Datenpunkt gibt den Wert nach Beendigung der NO-Therapie wieder. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung.

* $p < 0.05$ bezogen auf den korrespondierenden Wert unter NO-Inhalation.

Der PAM veränderte sich wie folgt: am Tag 1 Anstieg von 22 ± 2 auf 27 ± 4 mm Hg, am Tag 2 von 22 ± 3 auf 27 ± 5 mm Hg, am Tag 3 von 22 ± 1 auf 28 ± 3 mm Hg und am Tag 4 von 22 ± 3 auf 32 ± 8 mm Hg (Abbildung 24).

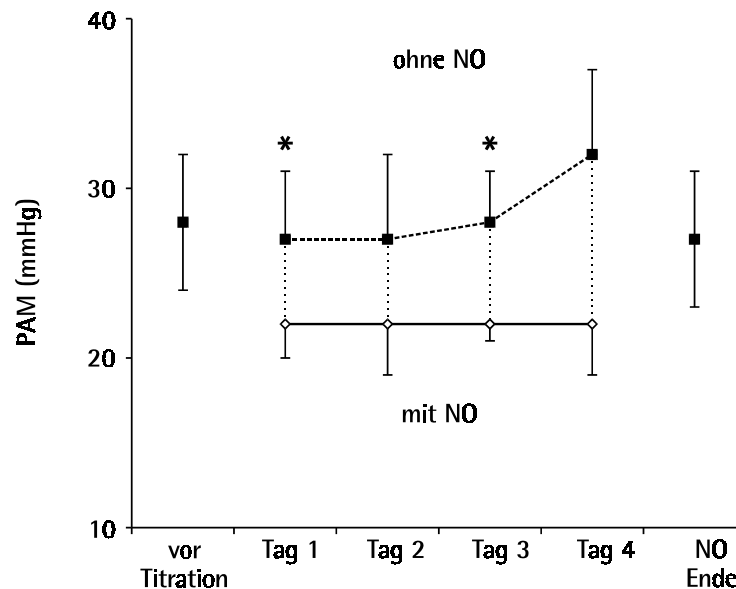


Abb. 24: NO-Auslassversuche im zeitlichen Verlauf

Die untere Kurve zeigt den mittleren pumonalarteriellen Druck (PAM) unter NO-Inhalation, die obere Kurve den PAM nach 20-minütiger Unterbrechung der NO-Zufuhr. Der erste Datenpunkt repräsentiert den Wert vor Beginn der NO-Therapie und der letzte Datenpunkt gibt den Wert nach Beendigung der NO-Therapie wieder. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung.

* $p < 0.05$ bezogen auf den korrespondierenden Wert unter NO-Inhalation.

Der Cardiac Index fiel am Tag 1 von 2.9 ± 0.3 auf 2.6 ± 0.3 L/min/m², am Tag 2 von 3.3 ± 0.5 auf 2.9 ± 0.5 L/min/m², am Tag 3 von 3.3 ± 0.3 auf 2.9 ± 0.1 L/min/m² und am Tag 4 von 3.4 ± 0.6 auf 2.8 ± 0.5 L/min/m² ab (Abbildung 25).

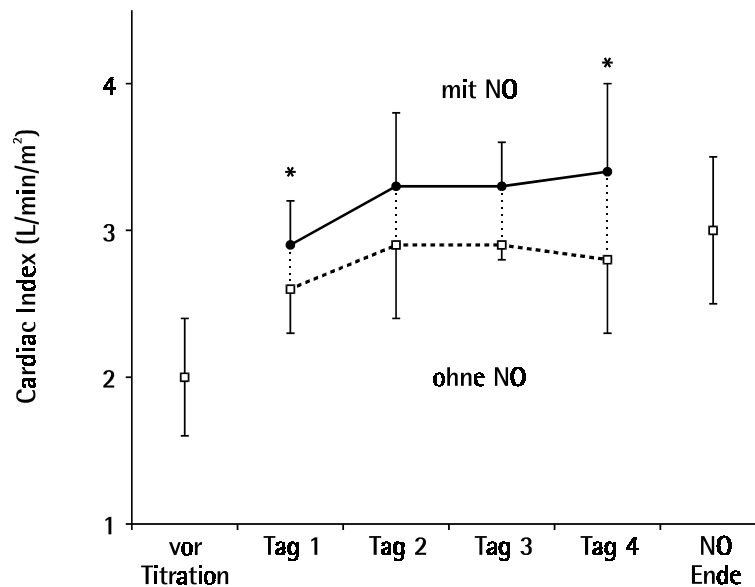


Abb. 25: : **NO-Auslassversuche im zeitlichen Verlauf**

Die obere Kurve zeigt den Cardiac Index (CI) unter NO-Inhalation, die untere Kurve den CI nach 20-minütiger Unterbrechung der NO-Zufuhr. Der erste Datenpunkt repräsentiert den Wert vor Beginn der NO-Therapie und der letzte Datenpunkt gibt den Wert nach Beendigung der NO-Therapie wieder. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung.

* $p < 0.05$ bezogen auf den korrespondierenden Wert unter NO-Inhalation.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist zu beachten, dass im Untersuchungszeitraum von 4 Tagen die Katecholamintherapie drastisch reduziert worden war.

Der systemische arterielle Druck, der SVR und der ZVD veränderten sich bei Sistieren der NO-Zufuhr nicht signifikant. Die hämodynamischen Effekte sind im zeitlichen Verlauf in Tabelle 5 aufgeführt.

Der $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient veränderte sich gleichfalls nicht signifikant, sodass die pulmonale Oxygenierung durch die Unterbrechung der NO-Zufuhr nicht kompromittiert war.

Tabelle 5:

PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand (dynes x s x cm⁻⁵); CL = Cardiac Index (L/min/m²); PAM = mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg);
MAD = mittlerer arterieller Druck (mmHg); ZVD = zentralvenöser Druck (mmHg); SVR = systemischer Widerstand (dynes x s x cm⁻⁵);
Angaben sind Mittelwerte ± Standardabweichung

NO Auslaßversuche: Zeitlicher Verlauf der hämodynamischen Parameter

	vor NO	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
PVR mit NO		164 ± 67	183 ± 81	174 ± 42	153 ± 74
PVR ohne NO	372 ± 83	306 ± 115	280 ± 107	287 ± 52	322 ± 49
CL mit NO		2,9 ± 0,3	3,3 ± 0,5	3,3 ± 0,3	3,4 ± 0,6
CL ohne NO	2 ± 0,4	2,6 ± 0,3	2,9 ± 0,5	2,9 ± 0,1	2,8 ± 0,5
PAM mit NO		22 ± 2	22 ± 3	22 ± 1	22 ± 3
PAM ohne NO	28 ± 4	27 ± 4	27 ± 5	28 ± 3	32 ± 8
MAD mit NO		79 ± 4	80 ± 5	80 ± 8	80 ± 7
MAD ohne NO	76 ± 16	72 ± 7	77 ± 4	77 ± 8	76 ± 6
ZVD mit NO		10 ± 4	9 ± 4	10 ± 5	11 ± 3
ZVD ohne NO	11 ± 5	11 ± 4	9 ± 5	11 ± 5	12 ± 2
SVR mit NO		1017 ± 141	944 ± 66	903 ± 78	923 ± 240
SVR ohne NO	1416 ± 5	1045 ± 154	1014 ± 195	955 ± 45	950 ± 161

Echokardiographische Untersuchungen

Die bei der transösophagealen Echokardiographie erhobenen Befunde zu RVEF und RVEDV beziehen sich auf die absoluten Änderungen von den Ausgangswerten vor Unterbrechung der NO-Applikation zu den nach 20-minütiger Unterbrechung der NO-Zufuhr registrierten Werten.

Vor Beginn der inhalativen NO-Behandlung war die RVEF mit 24 ± 7 % berechnet worden. Am Tag 1 fiel die RVEF nach abrupter Unterbrechung der NO-Zufuhr innerhalb von 20 Minuten von 41 ± 8 % auf 31 ± 10 % ab ($p < 0.01$), am Tag 2 von 43 ± 9 % auf 35 ± 13 % ($p < 0.05$), am Tag 3 von 45 ± 6 % auf 36 ± 5 %, am Tag 4 von 47 ± 9 % und an den Tagen 5-8 von 53 ± 8 % auf 43 ± 9 %. Nach Beendigung der NO-Behandlung wurde die mittlere RVEF mit 44 ± 7 % estimiert (siehe Tabelle 6 und Abbildung 26).

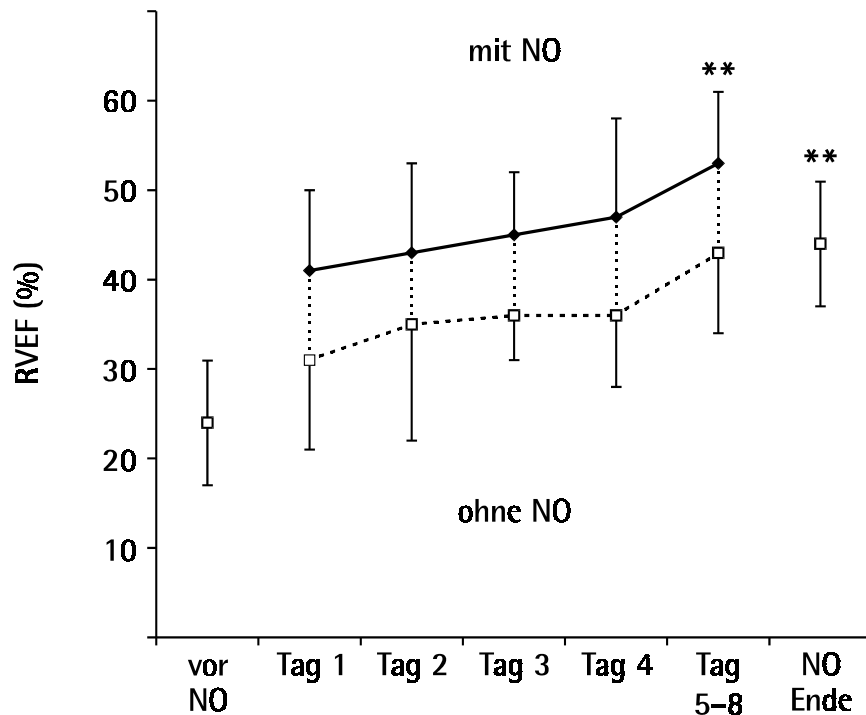


Abb. 26: Verlauf der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) und der korrespondierenden NO-Auslassversuche

Der erste Wert repräsentiert die RVEF vor Beginn der NO-Therapie und der letzte Wert gibt die RVEF nach Beendigung der NO-Therapie wieder. Die obere Kurve zeigt die RVEF unter NO-Inhalation, die untere Kurve nach 20-minütiger Unterbrechung der NO-Zufuhr.

Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung. ** $p < 0.01$ bezogen auf den Ausgangswert vor NO Therapie.

Das RVEDV nahm am Tag 1 von 124 ± 28 mL auf 143 ± 36 mL zu ($p < 0.05$), am Tag 2 von 128 ± 32 mL auf 154 ± 27 mL, am Tag 3 von 115 ± 18 mL auf 143 ± 30 mL, am Tag 4 von 119 ± 27 mL auf 135 ± 21 mL und an den Tagen 5-8 von 109 ± 15 mL auf 130 ± 27 mL. Nach Entwöhnung von der NO-Inhalation wurde das RVEDV mit 118 ± 26 mL berechnet (siehe Tabelle 6 und Abbildung 27).

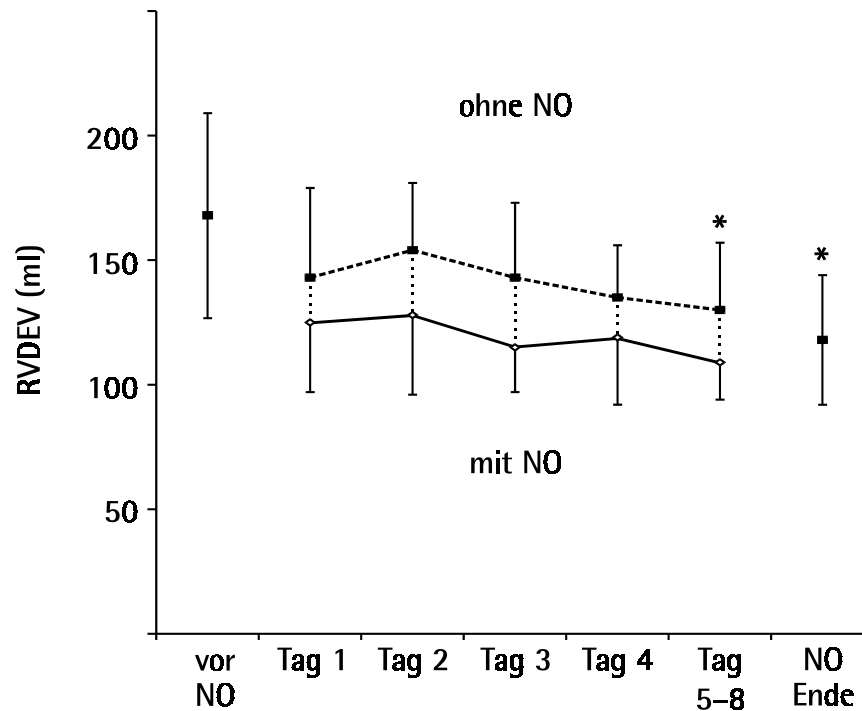


Abb. 27: Verlauf des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens (RVDEV) und der korrespondierenden NO-Auslassversuche

Der erste Wert gibt das RVDEV vor Beginn der NO-Therapie und der letzte Wert nach Beendigung der NO-Therapie wieder. Die untere Kurve zeigt das RVDEV unter NO-Inhalation, die obere Kurve nach 20-minütiger Unterbrechung der NO-Zufuhr.

Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung. * $p < 0.05$ bezogen auf den Ausgangswert vor NO-Therapie.

Tabelle 6:

RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RVDEV 0 rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; vor NO = vor Beginn der NO-Therapie; NO aus = nach Beendigung der NO-Therapie; mit NO = unter kontinuierlicher NO-Therapie; ohne NO = Werte nach 20-minütiger Unterbrechung der NO-Zufuhr.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung

Zeitlicher Verlauf der rechtventrikulären Funktion und NO-Auslaßversuche

	vor NO	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5 – 8	NO aus
RVEF mit NO (%)		41 \pm 9	43 \pm 10	45 \pm 7	47 \pm 11	53 \pm 8	
RVEF ohne NO (%)	24 \pm 7	31 \pm 10**	35 \pm 13*	36 \pm 5	36 \pm 8	43 \pm 9	44 \pm 7
RVDEV mit NO (ml)		125 \pm 28	128 \pm 32	115 \pm 18	119 \pm 27	109 \pm 15	
RVDEV ohne NO (ml)	168 \pm 41	143 \pm 36*	154 \pm 27	143 \pm 30	135 \pm 21	130 \pm 27	118 \pm 26

4.1.5 Klinische Ergebnisse (Outcome der Patienten)

Bei allen Patienten konnte die NO-Behandlung erfolgreich beendet werden, im Mittel nach 5.1 Tagen (2-8 Tage). Alle Patienten wurden im weiteren klinischen Verlauf nach im Mit-

tel 12.5 Tagen (6-20 Tage) primär erfolgreich extubiert. Die mittlere mechanische Unterstützungszeit mit einem LVAD betrug bei Studienende 158 Tage (21-384 Tage). Zwei Patienten waren nach einer Unterstützungsdauer von 21 und 333 Tagen erfolgreich transplantiert worden. Weitere zwei Patienten konnten von dem LVAD sukzessive entwöhnt werden, sodass eine Explantation des Device nach 117 beziehungsweise 204 Tagen durchgeführt wurde. Ein Patient wurde in die ambulante Betreuung entlassen.

Drei Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. Ein Patient erlitt ein thromboembolisches Ereignis mit einer zerebralen Massenblutung, ein weiterer verstarb, ausgelöst durch eine schwere Wundinfektion im septischen Multiorganversagen. Ein Patient wurde plötzlich hypoxisch und komatös, wobei eine massive Lungenembolie als die wahrscheinlichste Ursache angenommen wird, da eine Sektion nicht durchgeführt wurde.

Bei keinem der acht Patienten traten nach Beendigung der inhalativen NO-Therapie unter mechanischer Langzeitunterstützung mit dem LVAD Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion auf.

4.2 Studie II: Konzept zur Unterstützung der rechtsventrikulären Funktion nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device

Bei intraoperativ visuell eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion und drohendem Rechtsherzversagen waren alle 18 Patienten konsekutiv zum Abgang vom kardiopulmonalen Bypass in Ergänzung zur üblichen Katecholaminbehandlung inhalativ mit NO therapiert worden. Die NO-Therapie war in einer mittleren Dosierung von 26 ± 10 ppm NO über die Beatmung mit dem Servo 300/NO-B zugeführt worden, und die Patienten waren unter kontinuierlicher NO-Beatmung auf die Intensivstation transportiert worden.

Die postoperative Behandlung auf der Intensivstation wurde nach Studienschema durchgeführt, wenn intraoperativ auch unter inhalativer NO-Therapie bereits ein hoher oder steigender Katecholaminbedarf erforderlich war, um eine ausreichende Füllung des LVAD zu erreichen, und unter allen Maßnahmen eine grenzwertige systemische Kreislautsituation bestanden hatte. Ein peripherer Widerstandsverlust mit Vasoplegie wie bei SIRS oder einem septischen Geschehen war zuvor ausgeschlossen worden.

Die hämodynamischen Ausgangsdaten (Zeitpunkt 0) wurden 30 Minuten nach Ankunft auf die Intensivstation protokolliert.

Das Behandlungskonzept beinhaltete als primären Zielparameter einen Cardiac Index von 2.5 L/min/m^2 ($\geq 2.3 \text{ L/min/m}^2$ und $\leq 2.8 \text{ L/min/m}^2$) früh postoperativ anzustreben.

Die Katecholamintherapie und gegebenenfalls der Volumenersatz wurden in der Weise angepasst, dass ein Cardiac Index resultierte, der einem Wert von 2.5 L/min/m^2 möglichst nahe kommt.

Zu überprüfen war die Hypothese, dass ein relativ niedriger Cardiac Index von 2.5 L/min/m^2 ($\geq 2.3 \text{ L/min/m}^2$ und $\leq 2.8 \text{ L/min/m}^2$) früh postoperativ ausreichend ist: zum einen um eine adäquate Organperfusion sicherzustellen und zum anderen um den venösen Rückstrom zum rechten Ventrikel so gering zu halten, dass ein Rechtsherzversagen verhindert werden und sich der myopathische rechte Ventrikel erholen kann.

Dies wurde im wesentlichen durch eine Reduktion der Katecholamintherapie erreicht. Unter strenger Beachtung des Cardiac Index wurde die Adrenalinzufuhr in kleinen Schritten innerhalb von 24 Stunden drastisch reduziert. Daneben erfolgte ein restriktiver Volumenersatz.

Dass ein relativ niedriger Cardiac Index früh postoperativ nach LVAD-Implantation in einer Patientengruppe mit präoperativ terminaler Herzinsuffizienz ausreichend ist, um eine adäquate Organperfusion sicherzustellen, zeigte sich daran, dass bei keinem Patienten klinisch Zeichen der Zentralisation evident wurden. Bei keinem Patienten trat eine metabolische Azidose neu auf, kein Patient zeigte ein progredientes renales oder hepatisches Versagen. Bei 2 Patienten hatte bereits präoperativ ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen bestanden, sodaß postoperativ eine Nierenersatztherapie fortgeführt wurde. Das präoperative Kreatinin wurde im Mittel mit 1.6 mg/dL ($0.7\text{-}4.6 \text{ mg/dL}$) gemessen. Kein Patient entwickelte postoperativ ein akutes Nierenversagen. Weiterhin bestanden bei 9 Patienten präoperativ bei low-cardiac-output-Syndrom laborchemisch Zeichen einer hepatischen Dysfunktion mit Anstieg der Transaminasen und des Bilirubin. Das präoperative Gesamtbilirubin betrug im Mittel 1.9 mg/dL ($0.4\text{-}3.3 \text{ mg/dL}$), die GOT 41 U/L ($5\text{-}213 \text{ U/L}$) und die $\gamma\text{-GT}$ 82 U/L ($17\text{-}147 \text{ U/L}$). Am siebten postoperativen Tag wurde das Bilirubin im Mittel mit 2.5 mg/dL ($0.4\text{-}10.8 \text{ mg/dL}$) bestimmt, die GOT mit 17 U/L ($7\text{-}42 \text{ U/L}$) und die $\gamma\text{-GT}$ mit 90 U/L ($28\text{-}189 \text{ U/L}$). Die postoperativ im Mittel etwas erhöhten Bilirubinwerte erklären sich durch eine bei drei Patienten deutlich erhöhte Hämolyserate. Bei allen Patienten erholte sich die hepatische Funktion im postoperativen Verlauf.

Bei allen Patienten wurde postoperativ eine rasche klinische und hämodynamische Verbesserung gesehen. Obwohl die positiv inotrope Medikation progressiv reduziert wurde, ließen sich stabile hämodynamische Parameter objektivieren.

Dies wird zunächst an einem Einzelbeispiel verdeutlicht.

4.2.1 Falldemonstration

Bei einem 50-jährigen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie wurde ein Novacor-LVAS zur univentrikulären Unterstützung implantiert. Beim Entwöhnen vom kardiopulmonalen Bypass wurde ein low-cardiac-output-Syndrom aufgrund eines Rechtsherzversagens evident, wie die folgenden intraoperativen Werte zeigen: Cardiac Index: 1.6 L/min/m², ZVD: 21 mm Hg unter einer hochdosierten Adrenalintheapie mit 0.42 µg/kg/min. In der folgenden Tabelle sind die relevanten Daten zu den Zeitpunkten präoperativ, 30 Minuten nach Ankunft auf die Intensivstation (Zeitpunkt 0) sowie 24 Stunden postoperativ dargestellt:

	<u>Präop</u>	<u>0 h</u>	<u>24h</u>
CI (L/min/m ²)	1.8	1.9	2.1
ZVD (mm Hg)	21	21	13
PAM (mm Hg)	37	38	23
PVR (dynes·s·cm ⁻⁵)	368	420	196
SVR (dynes·s·cm ⁻⁵)	1151	1079	1173
Adrenalin (µg/kg/min)	-	0.42	0.12
NO (ppm)	-	40	35

Der klinische Verlauf wird im Folgenden verdeutlicht:

Die Diurese, die bereits präoperativ sistiert hatte, kam 6 Stunden postoperativ in Gang, die inhalative NO-Behandlung wurde nach schrittweiser Entwöhnung 46 Stunden postoperativ beendet, und der Patient konnte am 5. postoperativen Tag erfolgreich extubiert werden.

Am 53. postoperativen Tag wurde er in die ambulante Betreuung nach Hause entlassen, und 389 Tage nach LVAD-Implantation erfolgreich herztransplantiert.

4.2.2 Häodynamische Effekte und klinische Auswirkungen bezogen auf die Patientengruppe

Im folgenden sind die häodynamischen Veränderungen von allen 18 Patienten präoperativ, innerhalb von 24 Stunden nach Studienbeginn sowie nach Absetzen der inhalativen NO-Therapie und die korrespondierenden Adrenalin- und NO-Dosierungen zu den jeweiligen Zeitpunkten dargestellt. Die *p*-Werte am Tabellenende beziehen sich auf die Veränderungen im zeitlichen Verlauf (Tabelle 7).

Tabelle 7:

CL = Cardiac Index; PAM = mittlerer pulmonalarterieller Druck; PA syst = systolischer pulmonaler Druck; PA diast = diastolischer pulmonaler Druck; LA/PCWP = linksatrialer Druck oder pulmonalkapillärer Verschußdruck; PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand; ZVD = zentralvenöser Druck; MAD = mittlerer arterieller Druck; AD syst = systolischer arterieller Druck; AD diast = diastolischer arterieller Druck; SVR = systemischer Widerstand
Mittelwerte \pm Standardabweichung; **p* < 0,05 vs. präoperativ; ***p* < 0,01 vs. präoperativ

Zeitlicher Verlauf: häodynamische Parameter, Adrenalin- und NO-Dosierung

	Präoperativ	0 h	Postoperativ			NO Ende	<i>p</i> -Wert
			6 h	12 h	24 h		
CL (mL/min/m ²)	1,9 \pm 0,6	2,5 \pm 0,5	2,5 \pm 0,3	2,5 \pm 0,4	2,6 \pm 0,5	2,6 \pm 0,4**	= 0,006
PAM (mmHg)	35 \pm 6	23 \pm 8**	22 \pm 5**	20 \pm 5**	21 \pm 4**	21 \pm 5**	< 0,0001
PA syst (mmHg)	47 \pm 13	29 \pm 9**	27 \pm 8**	26 \pm 7**	27 \pm 6**	28 \pm 7**	< 0,0001
PA diast (mmHg)	27 \pm 6	18 \pm 7**	17 \pm 5**	16 \pm 4**	16 \pm 4**	16 \pm 4**	< 0,0001
LA/PCWP (mmHg)	23 \pm 6	6 \pm 4**	7 \pm 4**	5 \pm 4**	6 \pm 3**	6 \pm 3**	< 0,0001
PVR (dynes x s x cm ⁻⁵)	309 \pm 139	292 \pm 122	251 \pm 81	258 \pm 83	242 \pm 84	235 \pm 67	n. s.
ZVD (mmHg)	15 \pm 5	14 \pm 5	13 \pm 3	12 \pm 3**	11 \pm 3**	12 \pm 3**	= 0,015
MAD (mmHg)	72 \pm 7	75 \pm 7	73 \pm 8	79 \pm 9	75 \pm 9	75 \pm 10	n. s.
AD syst (mmHg)	98 \pm 11	115 \pm 15**	113 \pm 15**	122 \pm 19**	114 \pm 16**	118 \pm 21**	= 0,01
AD diast (mmHg)	56 \pm 8	59 \pm 9	58 \pm 8	63 \pm 9	59 \pm 10	59 \pm 10	n. s.
SVR (dynes x s x cm ⁻⁵)	1395 \pm 647	1065 \pm 289	1021 \pm 201*	1158 \pm 245	1060 \pm 222**	1031 \pm 217**	= 0,015
Adrenalin (µg/kg/min)	0,06 \pm 0,12	0,26 \pm 0,17**	0,20 \pm 0,18	0,14 \pm 0,15	0,08 \pm 0,07	0,04 \pm 0,04	< 0,0001
NO (ppm)	-	26 \pm 10	27 \pm 11	24 \pm 12	16 \pm 16**	-	< 0,0001

Der Cardiac Index als wesentlicher Zielparameter war postoperativ signifikant höher als präoperativ, wurde postoperativ in dem angestrebten Bereich von 2.5 L/min/m² gehalten und änderte sich von Beginn des Intensivverlaufs bis zur Beendigung der inhalativen NO-Therapie nicht signifikant: 2.5 \pm 0.5 L/min/m² nach Ankunft auf der Intensivstation, 2.5 \pm 0.3 L/min/m² 6 Stunden postoperativ, 2.5 \pm 0.5 L/min/m² nach 12 Stunden, 2.6 \pm 0.5

L/min/m² nach 24 Stunden und 2.6 ± 0.4 L/min/m² nach Ausschleichen der NO-Beatmung (Abbildung 28). Im gleichen Zeitraum wurde die Adrenalin-dosierung, die postoperativ erwartungsgemäß signifikant höher war als präoperativ, von 0.26 ± 0.17 µg/kg/min (Ankunft auf der Intensivstation) auf 0.04 ± 0.04 µg/kg/min (Beendigung der NO-Therapie) reduziert ($p < 0.001$) (Abbildung 28).

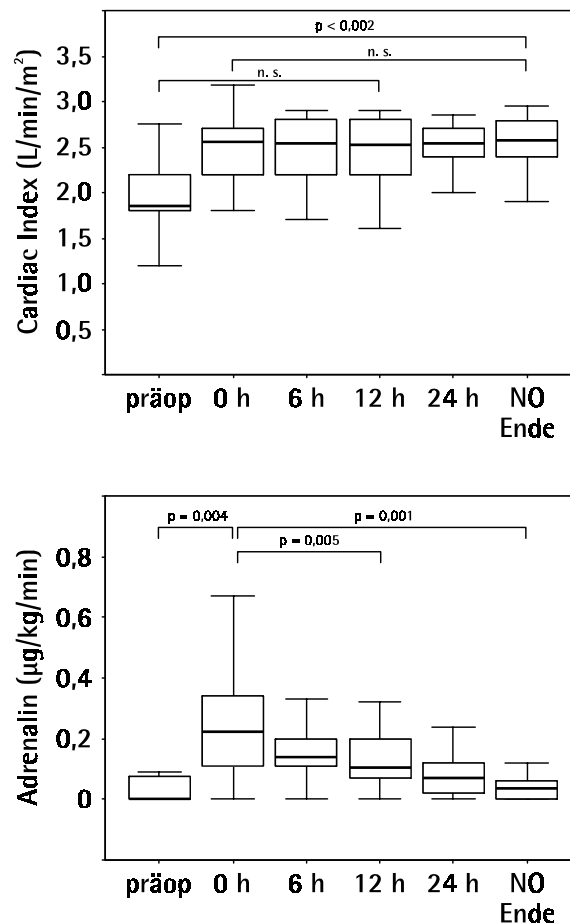


Abb. 28: **Zeitlicher Verlauf: Cardiac Index und Adrenalin-Dosierung**
Angabe sind Box Plots. Präop = präoperativ; NO-Ende = Beendigung der NO-Therapie.

Der linksatriale Druck beziehungsweise der PCWP waren gegenüber den präoperativ pathologisch erhöhten Werten postoperativ unter Entlastung des linken Ventrikels durch ein LVAD auf niedrige Werte abgesunken ($p < 0.0001$). Die Werte veränderten sich bis zum Ende der inhalativen NO-Verabreichung nicht mehr signifikant, als Ausdruck einer effizienten Entlastung des linken Ventrikels (Abbildung 29). Der PVR zeigte postoperativ unter NO-Therapie vergleichbar hohe Werte wie präoperativ und veränderte sich bei Ausschleichen der NO-Behandlung nicht signifikant: 292 ± 122 dynes·s·cm⁻⁵, 242 ± 84 dynes·s·cm⁻⁵, und 235 ± 67 dynes·s·cm⁻⁵ bei 0 Stunden, 24 Stunden und nach Absetzen der

NO-Inhalation (Abbildung 29). Die mittlere NO-Dosierung wurde innerhalb von 24 Stunden signifikant reduziert und betrug zu den Zeitpunkten 0, 6, 12 und 24 Stunden 26 ± 10 , 27 ± 11 , 24 ± 12 , und 16 ± 16 ppm (Abbildung 29).

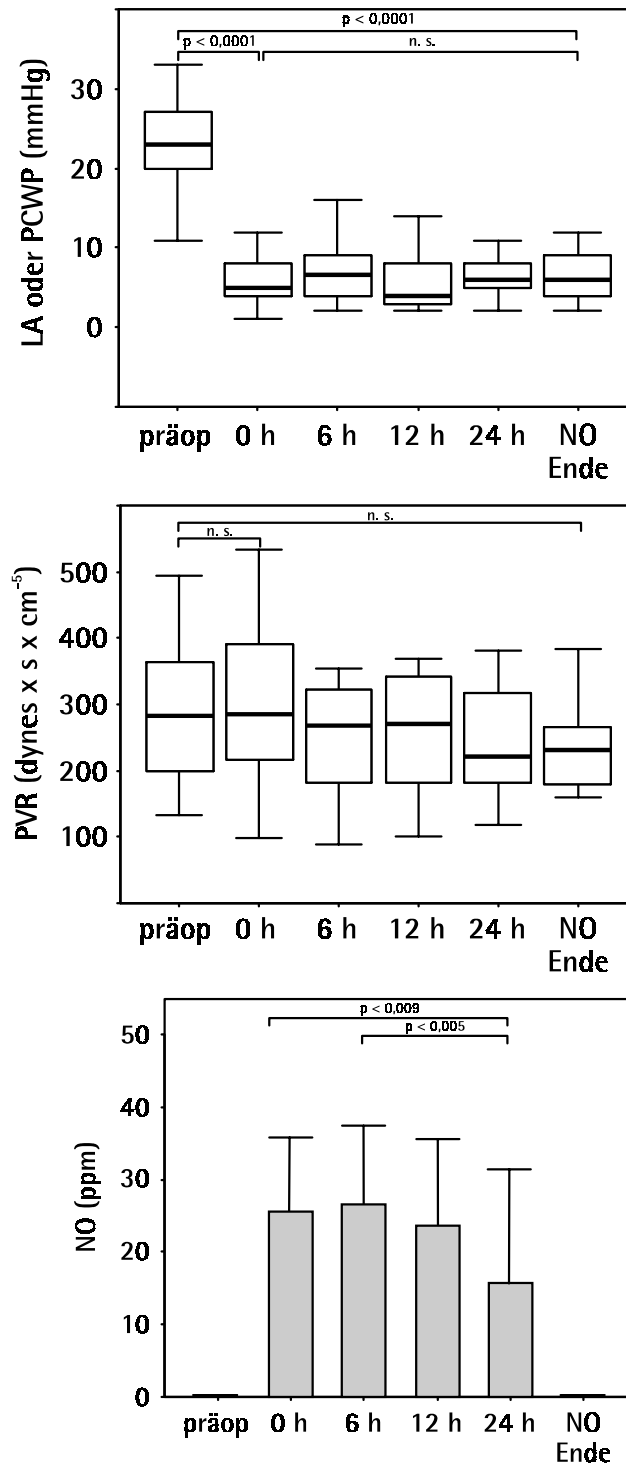


Abb. 29: **Zeitlicher Verlauf**

Obere Abb.: LA oder PCWP (LA = linksatrialer Druck; PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck).

Mittlere Abb.: PVR (PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand).

Untere Abb.: NO-Dosierung

LA, PCWP und PVR sind als Box Plots und die NO-Dosierung als Säulendiagramm dargestellt. Präop = präoperativ; NO-Ende = Beendigung der NO-Therapie.

Der systolische und diastolische pulmonalarterielle Druck waren postoperativ signifikant niedriger als präoperativ und veränderten sich im postoperativen Verlauf nicht mehr signifikant (Abbildung 30).

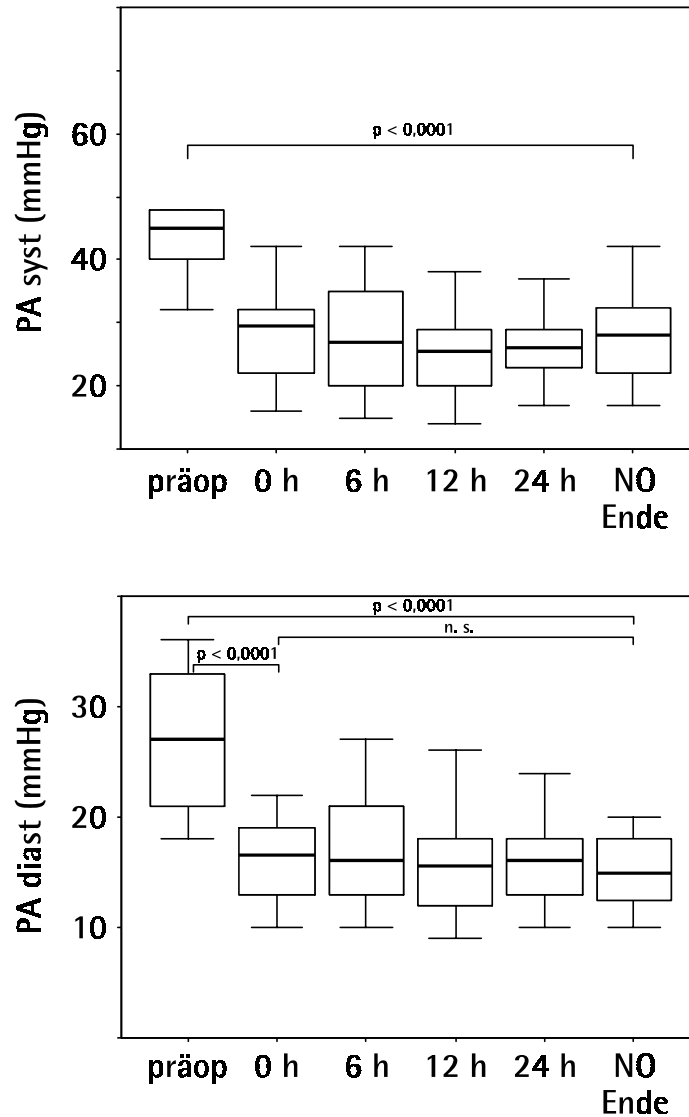


Abb. 30: **Zeitlicher Verlauf: Systolischer und diastolischer pulmonalarterieller Druck**
PA syst = systolischer und PA diast = diastolischer pulmonalarterieller Druck.
Angegeben sind Box Plots. Präop = präoperativ; NO-Ende = Beendigung der NO-Therapie.

Den Veränderungen der systolischen und diastolischen pulmonalarteriellen Drucke entsprechend zeigte der PAM einen gleichsinnigen Verlauf (Abbildung 31). Im Vergleich zu den präoperativen Werten war der ZVD unmittelbar postoperativ unverändert und fiel ab 12 Stunden postoperativ signifikant ab (Abbildung 31).

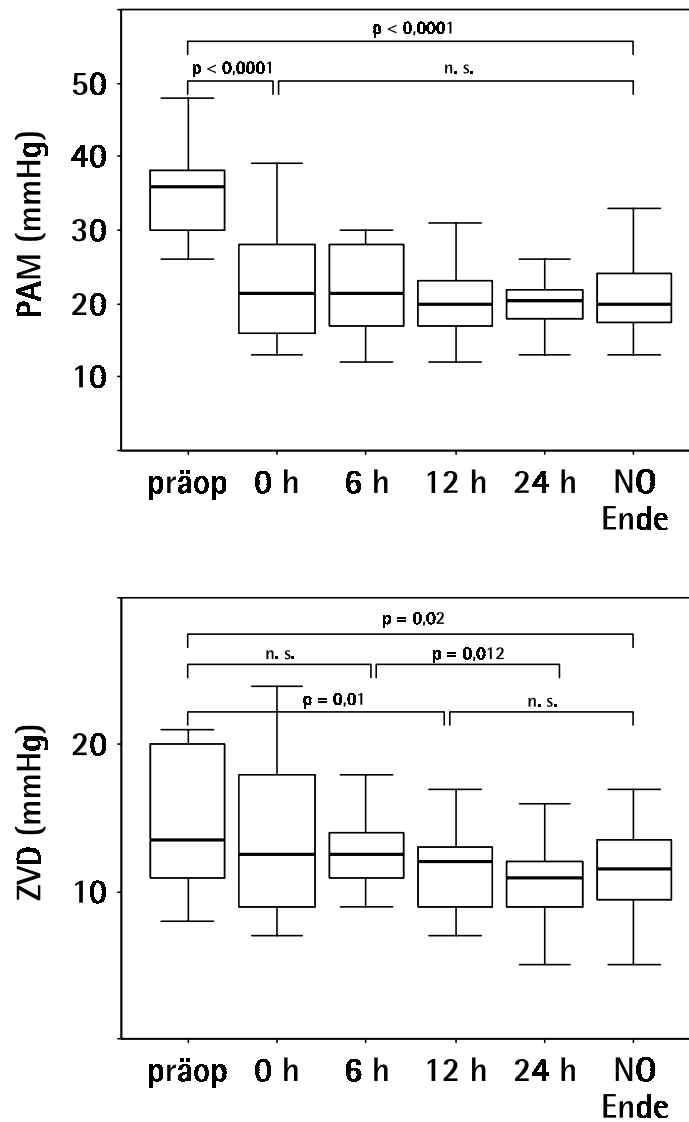


Abb. 31: **Zeitlicher Verlauf: mittlerer pulmonalarterieller und zentralvenöser Druck**
PAM = mittlerer pulmonalarterieller Druck; ZVD = zentralvenöser Druck.
Angegeben sind Box Plots. Präop = präoperativ; NO-Ende = Beendigung der NO-Therapie.

Der systolische arterielle Druck wurde postoperativ signifikant höher als präoperativ gemessen, und änderte sich im weiteren Verlauf nicht mehr signifikant (Abbildung 32), während der diastolische arterielle Druck postoperativ unverändert war (Abbildung 32).

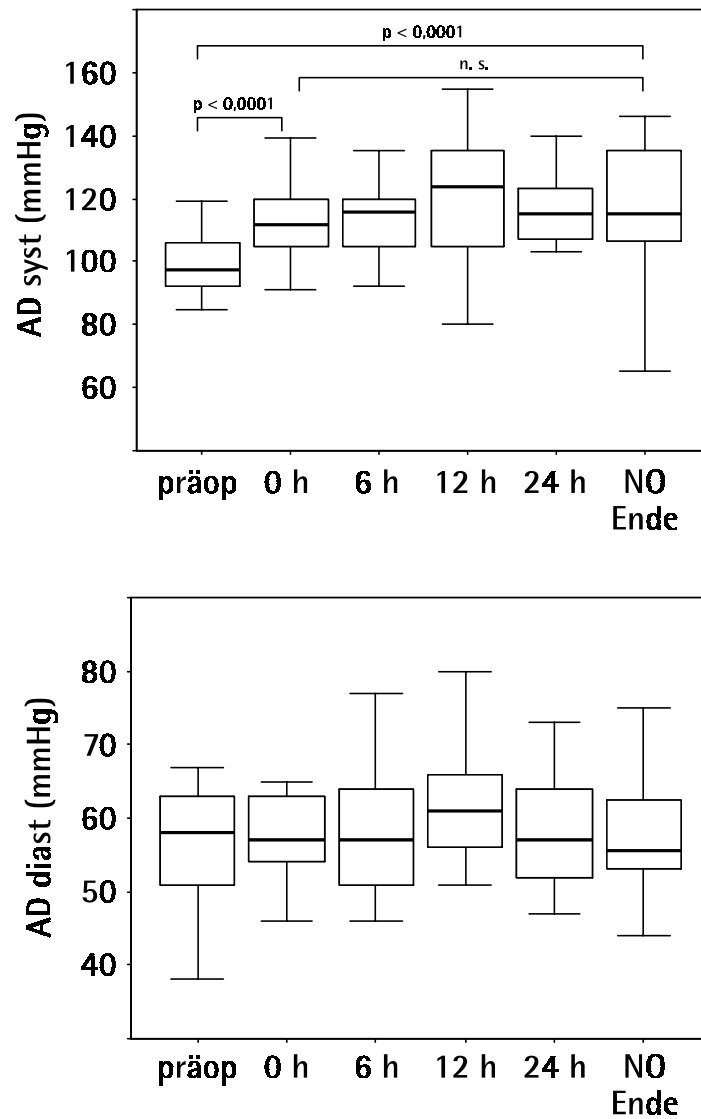


Abb. 32: **Zeitlicher Verlauf: Systolischer und diastolischer arterieller Druck**
AD syst = systolischer und AD diast = diastolischer arterieller Druck.
Angegeben sind Box Plots. Präop = präoperativ; NO-Ende = Beendigung der NO-Therapie.

Der MAD zeigte gleichfalls im Gesamtverlauf keine signifikante Veränderung (Abbildung 33). Der SVR war postoperativ niedriger und änderte sich in 24 Stunden nicht signifikant: $1065 \pm 289 \text{ dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ zum Zeitpunkt 0, $1060 \pm 222 \text{ dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ nach 24 Stunden (Abbildung 33).

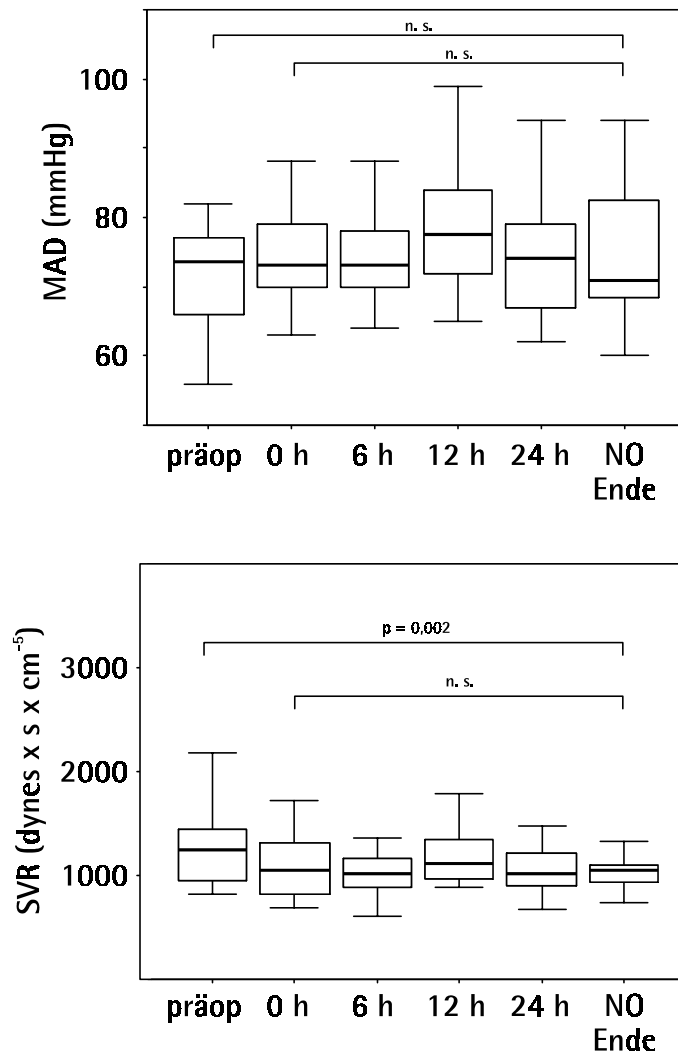


Abb. 33: **Zeitlicher Verlauf: mittlerer arterieller Druck und systemischer Widerstand**
MAD = mittlerer arterieller Druck; SVR = systemischer Widerstand.
Angabe sind Box Plots. Präop = präoperativ; NO-Ende = Beendigung der NO-Therapie.

Bei den Patienten bestand vor NO-Inhalation ein normaler pulmonaler Gasaustausch. Der $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient war, wie auch schon in Studie I gezeigt wurde, unter inhalativer Dauertherapie mit NO unverändert, sodass die Oxygenierung durch inhalativ verabreichtes NO bei Patienten ohne eingeschränkten Gasaustausch nach LVAD-Implantation nicht beeinflusst wurde.

Die inhalative NO-Behandlung wurde im Verlauf der Therapie individuell schrittweise reduziert und konnte nach 48 ± 32 Stunden abgesetzt werden.

Nach Beendigung der NO-Behandlung blieben die pulmonalen und systemischen hämodynamischen Parameter im weiteren klinischen Verlauf stabil und der Cardiac Index nahm zu, ohne dass bei einem Patienten Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion auftraten.

Im Verlauf der Untersuchung wurden 5 Patienten mit einem bereits präoperativ manifesten Rechtsherzversagen univentrikulär mit einem LVAD unterstützt, bei denen ein präoperativer ZVD von ≥ 20 mm Hg gemessen. Ein Studienpatient hatte präoperativ eine Lungenembolie erlitten, mit Manifestation eines ausgeprägten pulmonalen Hypertonus vor LVAD-Implantation. Alle diese Patienten wiesen formale Kontraindikationen für eine univentrikuläre Unterstützung auf.

4.2.3 Transösophageale Echokardiographie

Die transösophagealen echokardiographischen Kontrollen zeigten postoperativ eine zunehmende Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion bei allen Patienten. Die Evaluation der RVEF erfolgte im Verlauf von 24 Stunden sowie nach Beendigung der inhalativen NO-Therapie. Zu berücksichtigen ist, dass innerhalb von 24 Stunden die Katecholamintherapie drastisch reduziert und die NO-Dosierung gleichfalls verringert worden war (Abbildung 28 und 29). Die RVEF wurde innerhalb von 24 Stunden postoperativ mit 29 ± 11 % gemessen, und nach Absetzen der inhalativen NO-Therapie mit 41 ± 9 % bestimmt ($p < 0.01$).

Bei keinem Patienten wurde ein Shift des interventrikulären Septums nach links beobachtet. Ein Septumshift tritt typischerweise auf, wenn eine zunehmende rechtsventrikuläre Dysfunktion mit einer Veränderung der Geometrie des rechten Ventrikels und Dilatation einhergeht, insbesondere wenn damit eine progrediente Trikuspidalinsuffizienz assoziiert ist, bei gleichzeitig vollständiger Entlastung des linken Ventrikels durch ein LVAD (Abbildung 2).

4.2.4 Klinische Ergebnisse (Outcome der Patienten)

Die Patienten wurden nach einer mittleren Unterstützungsdauer von 10 Tagen (1 - 24 Tage) erfolgreich extubiert.

Die Nachverfolgung der Patienten bei Abschluss der Studie zeigte das folgende klinische Ergebnis: Eine Langzeitunterstützung mit einem LVAD, definiert als eine ununterbrochene LVAD-Unterstützung von ≥ 3 Monaten, wurde bei 10 Patienten durchgeführt.

In die ambulante Betreuung waren bei Beendigung der Studie neun Patienten entlassen worden.

Ein Patient war von der mechanischen Kreislaufunterstützung entwöhnt und das Heart-Mate-Device nach sechs Monaten erfolgreich explantiert worden.

Eine Herztransplantation war bei zwei Patienten nach drei und sieben Monaten ununterbrochener mechanischer Kreislaufunterstützung durchgeführt worden.

Drei Patienten waren verstorben: zwei Patienten an einem Multiorganversagen bei Sepsis, und ein Patient an einer zerebralen Massenblutung.

Unter mechanischer Langzeitunterstützung mit einem LVAD traten bei keinem Patienten Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion auf.

4.3 Studie III: Modulation von Plasma Endothelin-1 und Big Endothelin-1 durch inhalative NO-Therapie nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device

Alle Patienten waren wie in Studie II zum Abgang vom kardiopulmonalen Bypass inhalativ mit NO therapiert worden. Die Entwöhnung von der inhalativen NO-Behandlung erfolgte wie für Studie II beschrieben nach Reduktion der Katecholamintherapie und hämodynamischer Stabilisierung.

Die initiale NO-Dosierung, mit der intraoperativ begonnen wurde, betrug im Mittel 33 ppm (20 - 40 ppm). Die NO-Therapie konnte postoperativ bei allen Patienten ohne Rebound-Phänomen beendet werden.

4.3.1 Verlauf der Plasmaspiegel von Endothelin-1 und Big Endothelin-1

Die Plasmakonzentrationen von ET-1 in arteriellem, zentralvenösem und pulmonalarteriellen Blut unterschieden sich nicht signifikant (Tabelle 8).

Die folgenden Angaben zu den Plasmaspiegeln von ET-1 und Big ET-1 beziehen sich auf die in der Pulmonalarterie gemessenen Werte. Der Plasmakonzentrationszeitverlauf von ET-1 ist in Abbildung 34 und von Big ET-1 in Abbildung 35 dargestellt.

Die Plasmaspiegel von ET-1 und Big ET-1 waren präoperativ deutlich erhöht und lagen damit im Rahmen der Erwartung bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz: 1.05 ± 0.20 fmol/L für ET-1 und 3.46 ± 0.54 fmol/L für Big ET-1.

Die höchsten mittleren Plasmakonzentrationen von ET-1 wurden intraoperativ gemessen, d.h. vor Beginn der inhalativen NO-Therapie am kardiopulmonalen Bypass (Tabelle 8).

Unter der inhalativen NO-Therapie zeigte sich postoperativ im Verlauf über 48 Stunden ein signifikanter Abfall von Plasma ET-1 und Big ET-1, und die mittleren Plasmakonzentrationen waren 72 Stunden nach Beendigung der NO-Therapie am niedrigsten (Tabelle 8). Die Plasmaspiegel von ET-1 wurden postoperativ nach 12 Stunden mit 1.24 ± 0.18 fmol/L, nach 24 Stunden mit 0.93 ± 0.20 fmol/L, nach 48 Stunden mit 0.81 ± 0.14 fmol/L und 72 Stunden nach Beendigung der NO-Beatmung mit 0.56 ± 0.09 fmol/L gemessen ($p < 0.015$). Der Verlauf der mittleren Big ET-1-Plasmaspiegel war postoperativ uneinheitlich: 5.04 ± 1.27 , 3.76 ± 0.51 und 4.31 ± 1.03 fmol/L nach 12, 24 und 48 Stunden. Die höchsten Big ET-1 Plasmakonzentrationen wurden 12 Stunden postoperativ gemessen. Die niedrigsten Konzentrationen von Big ET-1 im Plasma, 72 Stunden nach Absetzen der NO-Therapie, betrugen 2.29 ± 0.28 fmol/L ($p < 0.045$). Die inhalative NO-Therapie war postoperativ über 48 Stunden sukzessive reduziert worden: NO wurde in einer mittleren Dosierung von 27 ± 4 , 16 ± 5 , und 6 ± 3 ppm 12, 24 und 48 Stunden postoperativ inhalativ verabreicht (Tabelle 8).

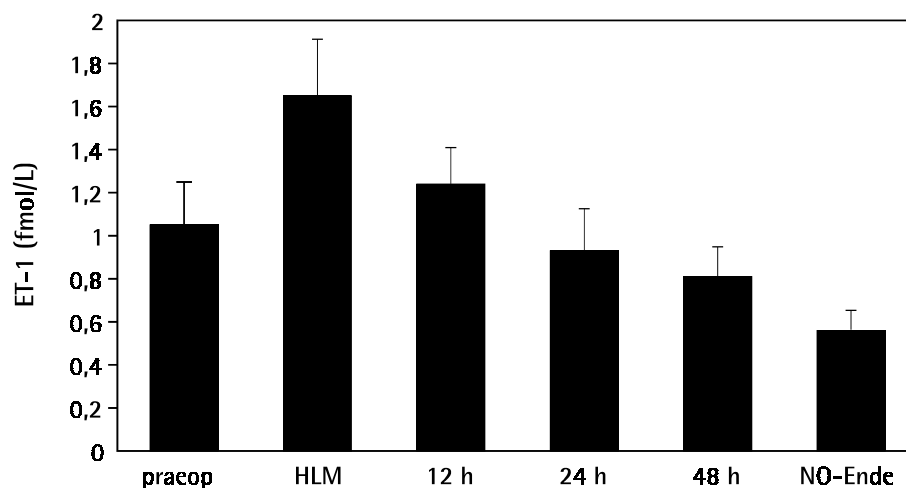


Abb. 34: **Plasmakonzentrationszeitverlauf von Endothelin-1**

Praep = präoperativ; HLM = Herzlungenmaschine (d.h. am kardiopulmonalen Bypass);

NO-Ende = 72 Stunden nach Beendigung der NO-Therapie.

Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardfehler.

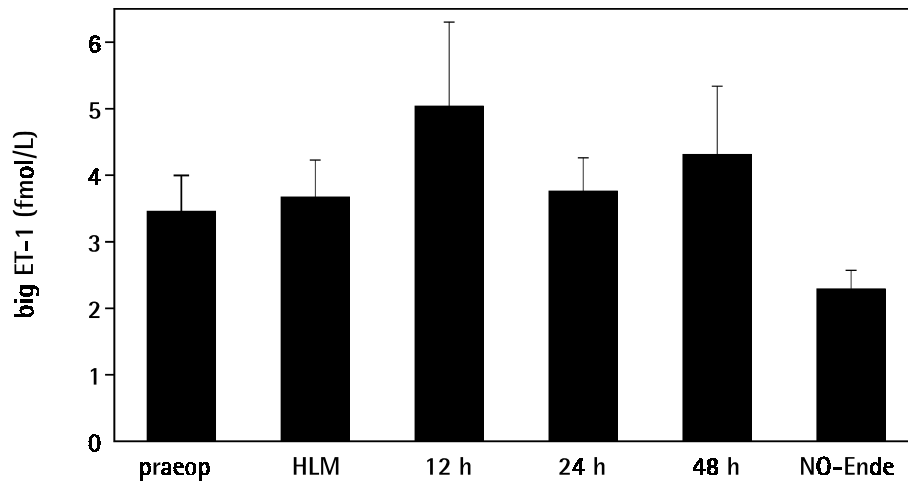


Abb. 35: **Plasmakonzentrationszeitverlauf von Big Endothelin-1**

Angegeben sind Box Plots. Praeop = präoperativ; HLM = Herzlungenmaschine (d.h. am kardiopulmonalen Bypass); NO-Ende = 72 Stunden nach Beendigung der NO-Therapie.

Angegeben sind Mittelwerte ± Standardfehler.

Tabelle 8:

HLM = Herzlungenmaschine; 72h nach Beendigung der NO-Therapie; PA = pulmonalarteriell; Z = zentralvenös; A = arteriell; ET-1 = Endothelin-1 (fmol/L); big ET-1 = big Endothelin-1 (fmol/L). Mittelwerte ± SEM.

Zeilicher Verlauf: Plasmaspiegel von Endothelin-1, big Endothelin-1 und NO-Dosierung

	Präoperativ	HLM	12h	24h	48h	72h nach NO	p-Wert
ET-1 (PA)	1.05 ± 0.20	1.65 ± 0.27	1.24 ± 0.18	0.93 ± 0.20	0.81 ± 0.14	0.56 ± 0.09	= 0.015
ET-1 (Z)	1.22 ± 0.17	1.40 ± 0.18	1.17 ± 0.17	0.94 ± 0.20	0.72 ± 0.14	0.48 ± 0.09	0.0001
ET-1 (A)	1.49 ± 0.36	1.48 ± 0.24	1.23 ± 0.25	1.00 ± 0.27	0.70 ± 0.18	0.57 ± 0.11	= 0.026
Big ET-1 (PA)	3.46 ± 0.54	3.67 ± 0.56	5.04 ± 1.27	3.76 ± 0.51	4.31 ± 1.03	2.29 ± 0.28	= 0.045
Big ET-1 (Z)	3.64 ± 0.71	3.55 ± 0.54	5.49 ± 1.13	3.64 ± 0.49	4.12 ± 0.93	2.18 ± 0.23	= 0.004
Big ET-1 (A)	3.27 ± 0.62	3.29 ± 0.68	5.51 ± 1.49	3.47 ± 0.65	3.93 ± 0.77	2.12 ± 0.25	= 0.034
NO (ppm)	-	-	27 ± 4	16 ± 5	6 ± 3	-	

4.3.2 Verlauf der hämodynamischen Parameter

Die hämodynamischen Veränderungen sind im zeitlichen Verlauf in Tabelle 9 dargestellt.

Der präoperative Cardiac Index betrug 2.6 ± 0.6 L/min/m², 12 Stunden postoperativ 3.1 ± 0.7 L/min/m², wurde mit 3.1 ± 0.6 L/min/m² 24 Stunden postoperativ bestimmt, mit 3.3 ± 0.8 L/min/m² 48 Stunden postoperativ und mit 3.2 ± 0.6 L/min/m² 72 Stunden nach Beendigung der NO-Behandlung ($p < 0.08$) (Abbildung 36).

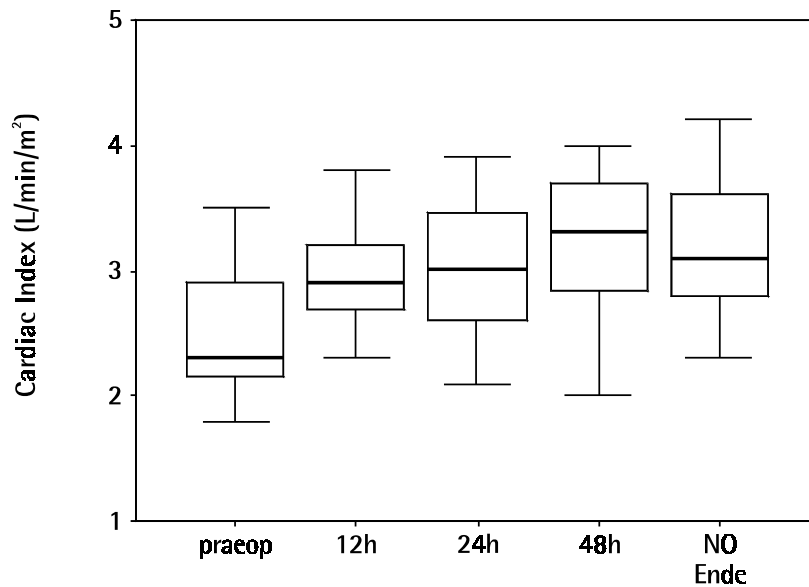


Abb. 36: **Zeitlicher Verlauf: Cardiac Index**

Angegeben sind Box Plots. Praeop = präoperativ; NO-Ende = 72 Stunden nach Beendigung der NO-Therapie.

Die pulmonalarteriellen Drücke und der PCWP waren präoperativ bei sekundärer pulmonaler Hypertonie pathologisch erhöht. Postoperativ fielen die Werte signifikant ab und waren im Verlauf signifikant niedriger als die Ausgangswerte. Entsprechend wurde der PAM 12 Stunden postoperativ (24 ± 7 mm Hg) signifikant niedriger als präoperativ (38 ± 10 mm Hg) gemessen und blieb postoperativ bis 72 Stunden nach Beendigung der NO-Beatmung signifikant niedriger als präoperativ ($p < 0.0001$) (Abbildung 37).

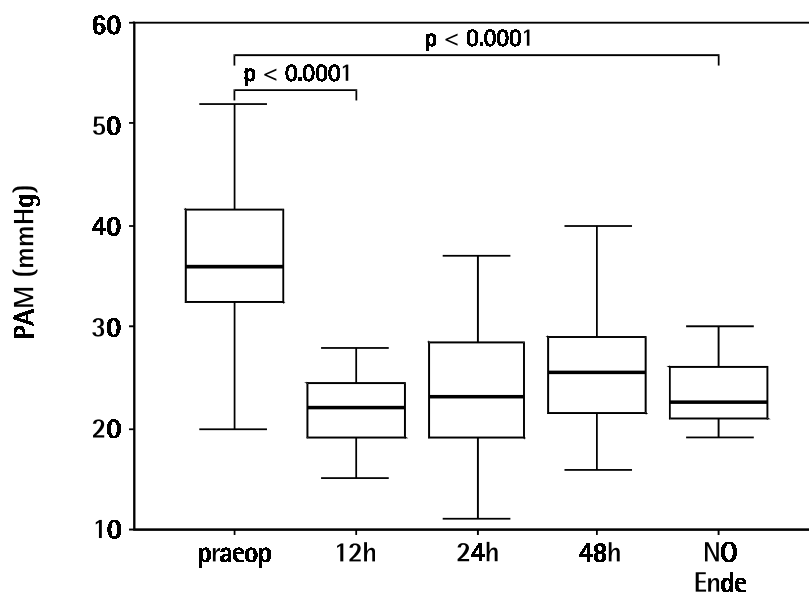


Abb. 37: **Zeitlicher Verlauf: mittlerer pulmonalarterieller Druck**

Angegeben sind Box Plots. PAM = mittlerer pulmonalarterieller Druck. Praeop = präoperativ; NO-Ende = 72 Stunden nach Beendigung der NO-Therapie.

Der PVR wurde präoperativ mit $255 \pm 109 \text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ errechnet und fiel postoperativ signifikant ab: in 12 Stunden auf $217 \pm 61 \text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ beziehungsweise $195 \pm 60 \text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ nach 24 Stunden, $210 \pm 66 \text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ 48 Stunden postoperativ und $204 \pm 64 \text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ 72 Stunden nach Absetzen der NO-Beatmung ($p < 0.03$) (Abbildung 38).

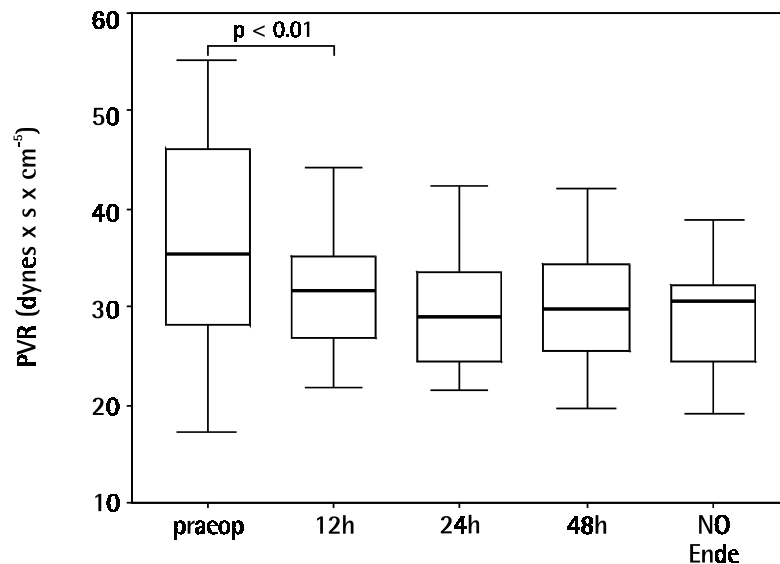


Abb. 38: **Zeitlicher Verlauf: pulmonalvaskulärer Widerstand**

Angegeben sind Box Plots. PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand. Praeop = präoperativ; NO-Ende = Beendigung der NO-Therapie.

Die arteriellen Drucke, der SVR und der ZVD änderten sich im postoperativen Verlauf nicht signifikant. Die Adrenalindosierung war postoperativ signifikant höher als präoperativ ($0.11 \pm 0.02 \mu\text{g/kg/min}$), wurde im postoperativen Verlauf schrittweise reduziert, und belief sich 72 Stunden nach Absetzen der NO-Beatmung auf $0.02 \pm 0.01 \mu\text{g/kg/min}$ ($p < 0.0001$).

Tabelle 9:

72h nach NO = 72h nach Beendigung der NO-Therapie; CL = Cardiac Index (L/min/m²); PAM = mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg); PA syst = systolischer pulmonalarterieller Druck (mmHg); PA diast = diastolischer pulmonalarterieller Druck (mmHg); PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck (mmHg); PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand (dynes x s x cm⁻⁵); ZVD = zentralvenöser Druck (mmHg); MAD = mittlerer arterieller Druck (mmHg); AD syst = systolischer arterieller Druck (mmHg); AD diast = diastolischer arterieller Druck (mmHg); SVR = systemischer Widerstand (dynes x s x cm⁻⁵); PVR/SVR = PVR/SVR Quotient. Mittelwerte ± Standardabweichung.

Zeilicher Verlauf: hämodynamische Parameter und Adrenalin-Dosierung

	Präoperativ	12h	24h	48h	72h nach NO	p-Wert
CL	2.6 ± 0.57	3.1 ± 0.67	3.1 ± 0.6	3.3 ± 0.8	3.2 ± 0.6	0.08
PAM	38 ± 10	24 ± 7	25 ± 7	27 ± 6	25 ± 5	< 0.0001
Pa syst	48 ± 12	31 ± 9	32 ± 9	35 ± 9	37 ± 10	< 0.0001
PA diast	29 ± 8	18 ± 6	19 ± 6	20 ± 5	18 ± 4	< 0.0001
PCWP	22 ± 8	7 ± 5	9 ± 5	10 ± 5	8 ± 4	< 0.0001
PVR	255 ± 109	217 ± 61	195 ± 60	210 ± 66	204 ± 64	0.03
ZVD	11 ± 5	10 ± 3	10 ± 3	10 ± 2	9 ± 3	n.s.
MAD	73 ± 14	74 ± 7	73 ± 10	78 ± 13	77 ± 8	n.s.
AD syst	100 ± 20	108 ± 24	108 ± 23	112 ± 23	114 ± 24	n.s.
AD diast	56 ± 12	60 ± 6	59 ± 11	63 ± 11	63 ± 10	n.s.
SVR	974 ± 309	889 ± 197	879 ± 253	836 ± 260	891 ± 171	n.s.
PVR/SVR	0.27 ± 0.15	0.23 ± 0.08	0.23 ± 0.08	0.26 ± 0.03	0.22 ± 0.22	n.s.
Adrenalin	0.07 ± 0.02	0.11 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.05 ± 0.09	0.02 ± 0.01	< 0.0001

4.3.3 Korrelationen

Ausgangswerte

Präoperativ zeigte sich eine signifikante Beziehung zwischen den Plasmaspiegeln von ET-1 und Big ET-1 und hämodynamischen Parametern sowohl in zentralvenös, pulmonalarteriell, als auch in arteriell entnommenen Blutproben. Eine signifikante Korrelation von ET-1 beziehungsweise Big ET-1 wurde für die pulmonalarteriellen Drucke, den PVR (zentralvenös) und den PCWP gesichert. Keine Korrelation fand sich zwischen den Plasmaspiegeln von ET-1 und dem Cardiac Index, den arteriellen Drucken, dem SVR und dem ZVD. Für diese Parameter bestand gleichfalls keine Korrelation mit Big ET-1. In Tabelle 10 sind die Korrelationen zwischen den zentralvenösen Plasmaspiegeln von ET-1 beziehungsweise Big ET-1 und den präoperativen hämodynamischen Parametern repräsentativ aufgeführt. Vergleichbare Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse liegen für die pulmonalarteriellen und arteriellen ET-1- und Big ET-1-Plasmaspiegel vor, werden hier aber nicht im Einzelnen gezeigt.

Korrelationen: Plasmaspiegel (zentralvenös) von ET-1 beziehungsweise Big ET-1 und präoperative hämodynamische Parameter

Tabelle 10:

ET-1 = Endothelin-1; Big ET-1 = Big Endothelin-1. PA syst = systolischer pulmonalarterieller Druck (mm Hg); PA diast = diastolischer pulmonalarterieller Druck (mm Hg); PAM = mittlerer pulmonalarterieller Druck (mm Hg); PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand ($\text{dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$); PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck (mm Hg); CI = Cardiac Index ($\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$); MAD = mittlerer arterieller Druck (mm Hg); ZVD = zentralvenöser Druck (mm Hg); SVR = systemischer Widerstand ($\text{dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$). Angegeben sind Korrelationskoeffizienten und p-Werte.

Korrelation ET-1	und	PA syst	0.764 ($p < 0.001$),
Korrelation Big ET-1	und	PA syst	0.817 ($p < 0.0001$),
Korrelation ET-1	und	PA diast	0.794 ($p < 0.001$),
Korrelation Big ET-1	und	PA diast	0.708 ($p = 0.005$),
Korrelation ET-1	und	PAM	0.850 ($p < 0.0001$),
Korrelation Big ET-1	und	PAM	0.850 ($p < 0.0001$),
Korrelation ET-1	und	PVR	0.517 ($p < 0.5$),
Korrelation Big ET-1	und	PVR	0.554 ($p = 0.4$),
Korrelation ET-1	und	PCWP	0.669 ($p < 0.009$),
Korrelation Big ET-1	und	PCWP	0.550 ($p = 0.04$),
Korrelation ET-1	und	CI	0.277 (n.s.),
Korrelation Big ET-1	und	CI	0.204 (n.s.),
Korrelation ET-1	und	MAD	0.061 (n.s.),
Korrelation Big ET-1	und	MAD	0.211 (n.s.),
Korrelation ET-1	und	ZVD	0.313 (n.s.),
Korrelation Big ET-1	und	ZVD	0.297 (n.s.),
Korrelation ET-1	und	SVR	0.070 (n.s.),
Korrelation Big ET-1	und	SVR	0.068 (n.s.).

Korrelationen zwischen ET-1 beziehungsweise Big ET-1 und NO-Dosierung

Um den Einfluss einer inhalativen NO-Therapie auf die ET-1- und Big ET-1-Plasmaspiegel im Verlauf analysieren zu können, wurden die absoluten Veränderungen der mittleren NO-Dosierung zwischen 12 Stunden postoperativ und 48 Stunden postoperativ mit den absoluten Differenzen der ET-1 und Big ET-1 Plasmakonzentrationen im gleichen Zeitraum korreliert.

Eine signifikante inverse Korrelation wurde zwischen den Plasmaspiegeln von ET-1 und der mittleren inhalativ verabreichten NO-Dosis in zentralvenösen und pulmonalarteriellen Plasmaproben gefunden (Tabelle 11 und Abbildung 39).

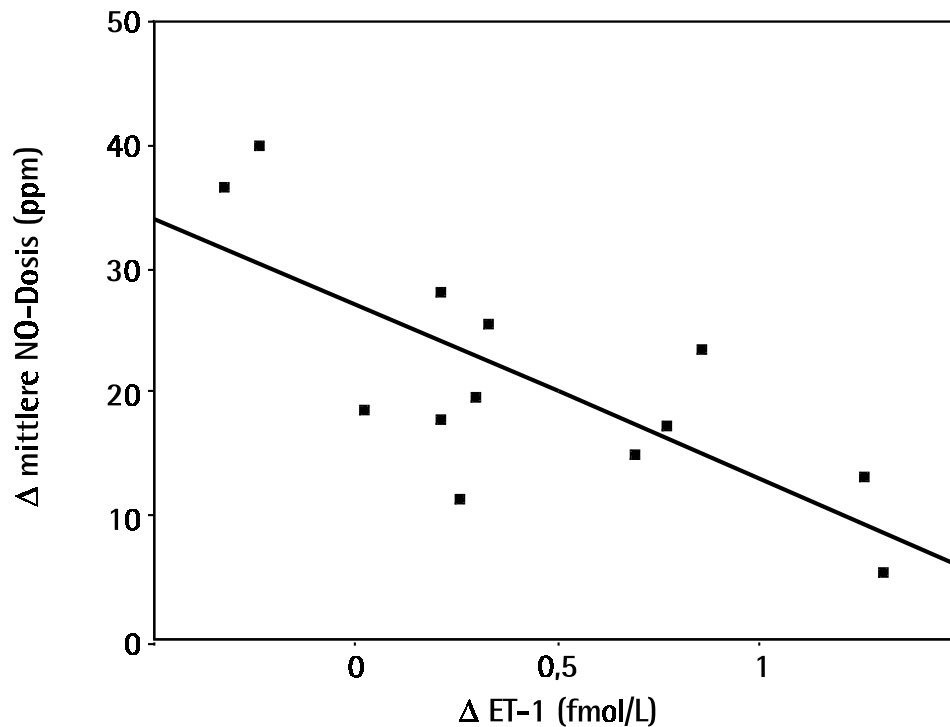


Abb. 39: **Korrelation zwischen pulmonalarteriellen ET-1 Plasmaspiegeln und der mittleren NO-Dosis**
Δ mittlere NO-Dosis = Differenzen der mittleren NO-Dosierung zwischen 12 und 48 Stunden postoperativ;
Δ ET-1 = Differenzen der ET-1 Plasmaspiegel zwischen 12 und 48 Stunden postoperativ.

Eine signifikante inverse Korrelation fand sich auch für die arteriellen Big ET-1-Plasmaspiegel.

Das zeigt, dass der Abfall der ET-1-Plasmakonzentrationen (zentralvenös und pulmonalarteriell) und der arteriellen Big ET-1-Plasmaspiegel um so geringer ausfiel, je schneller die inhalative NO-Therapie reduziert wurde, und umgekehrt (Tabelle 11).

Keine statistisch signifikante Korrelation bestand zwischen der mittleren inhalativ verabreichten NO-Dosis und den arteriellen ET-1-Plasmaspiegeln einerseits und zwischen der mittleren inhalativen NO-Dosierung und den zentralvenösen beziehungsweise pulmonalarteriellen Big ET-1-Plasmaproben andererseits (Tabelle 11). Diesbezüglich bestanden für ET-1 und Big ET-1 spiegelbildliche Verhältnisse.

Korrelationen: ET-1 beziehungsweise Big ET-1 und mittlere NO-Dosierung

Tabelle 11:

ET-1 = Endothelin-1; Big ET-1 = Big Endothelin-1. Angegeben sind Korrelationskoeffizienten und p-Werte.

Korrelation ET-1	(zentralvenös)	und NO-Dosis	- 0.657 ($p < 0.015$),
Korrelation ET-1	(pulmonalarteriell)	und NO-Dosis	- 0.587 ($p < 0.045$),
Korrelation ET-1	(arteriell)	und NO-Dosis	- 0.567 (n.s.).
Korrelation Big ET-1	(zentralvenös)	und NO-Dosis	- 0.445 (n.s.),
Korrelation Big ET-1	(pulmonalarteriell)	und NO-Dosis	- 0.503 (n.s.),
Korrelation Big ET-1	(arteriell)	und NO-Dosis	- 0.636 ($p < 0.048$).

Korrelation zwischen ET-1 beziehungsweise Big ET-1 und hämodynamischen Parametern

Die prozentualen Veränderungen der ET-1 und Big ET-1 Plasmakonzentrationen aus zentralvenös entnommenen Blutproben zwischen 12 Stunden und 48 Stunden postoperativ wurden mit den prozentualen Differenzen der hämodynamischen Parameter im gleichen Zeitraum korreliert.

Eine signifikante Korrelation fand sich zwischen den Differenzen der Plasmaspiegel von ET-1 und den Differenzen sowohl der systolischen, der diastolischen als auch der mittleren pulmonalarteriellen Drucke (Tabelle 12).

Die prozentualen Veränderungen von ET-1 korrelierten zudem signifikant mit den prozentualen Differenzen des PVR/SVR-Quotienten, der ein Maß für die pulmonalvaskuläre Selektivität einer vasodilatierenden Substanz darstellt, nicht aber mit den prozentualen Veränderungen des pulmonalvaskulären Widerstands (Tabelle 12).

Es bestand keine Korrelation zwischen den Veränderungen der Plasmaspiegel von ET-1 und den Differenzen des Cardiac Index, des PCWP, des SVR oder der verabreichten Adrenalin-Dosis (Tabelle 12).

Korrelationen: Plasmaspiegel (zentralvenös) von ET-1 beziehungsweise Big ET-1 und postoperativen hämodynamischen Parametern

Tabelle 12:

Angegeben sind die Korrelationen zwischen den prozentualen Differenzen der Endothelin-1-Spiegel und den prozentualen Differenzen der Hämodynamik 12 Stunden vs. 48 Stunden postoperativ. ET-1 = Endothelin-1; PA syst = systolischer pulmonalarterieller Druck (mm Hg); PA diast = diastolischer pulmonalarterieller Druck (mm Hg); PAM = mittlerer pulmonalarterieller Druck (mm Hg); PVR/SVR-Quotient; PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand ($\text{dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$); PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck (mm Hg); CI = Cardiac Index ($\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$); MAD = mittlerer arterieller Druck (mm Hg); ZVD = zentralvenöser Druck (mm Hg); SVR = systemischer Widerstand ($\text{dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$); Adrenalin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Angegeben sind Korrelationskoeffizienten und p -Werte.

Korrelation ET-1	und	PA syst	0.561	($p < 0.03$),
Korrelation ET-1	und	PA diast	0.569	($p < 0.04$),
Korrelation ET-1	und	PAM	0.593	($p < 0.03$),
Korrelation ET-1	und	PVR/SVR	0.577	($p < 0.04$),
Korrelation ET-1	und	PVR	0.385	(n.s.),
Korrelation ET-1	und	PCWP	0.068	(n.s.),
Korrelation ET-1	und	CI	0.041	(n.s.),
Korrelation ET-1	und	MAD	0.415	(n.s.),
Korrelation ET-1	und	ZVD	0.440	(n.s.),
Korrelation ET-1	und	SVR	0.253	(n.s.),
Korrelation ET- und		Adrenalin	0.105	(n.s.).

1

Die Big ET-1-Plasmaspiegel korrelierten nicht mit hämodynamischen Parametern.

4.3.4 Plasmakonzentrationsgradienten

Individuelle ET-1 und Big ET-1 Plasmakonzentrationsgradienten wurden zwischen den arteriellen und pulmonalarteriellen Plasmakonzentrationen sowie zwischen zentralvenösen und pulmonalarteriellen Plasmaspiegeln errechnet.

Die Plasmakonzentrationsgradienten wurden nach folgender Gleichung bestimmt:

Arterielle - pulmonalarterielle Plasmakonzentrationen (fmol/L)

Zentralvenöse - pulmonalarterielle Plasmakonzentrationen (fmol/L).

Plasmakonzentrationsgradienten arteriell - pulmonalarteriell

Der Verlauf der Plasmakonzentrationsgradienten von ET-1 zeigte einen Trend, der statistisch aber nicht signifikant war ($p = 0.07$) (Abbildung 40).

Der Verlauf der Plasmakonzentrationsgradienten von Big ET-1 war statistisch nicht signifikant ($p = 0.25$).

Plasmakonzentrationsgradienten zentralvenös - pulmonalarteriell

Die Plasmakonzentrationsgradienten von ET-1 zeigten einen statistisch signifikanten Verlauf ($p = 0.006$) (Abbildung 40).

Der Verlauf der Plasmakonzentrationsgradienten von Big ET-1 war statistisch nicht signifikant ($p = 0.35$).

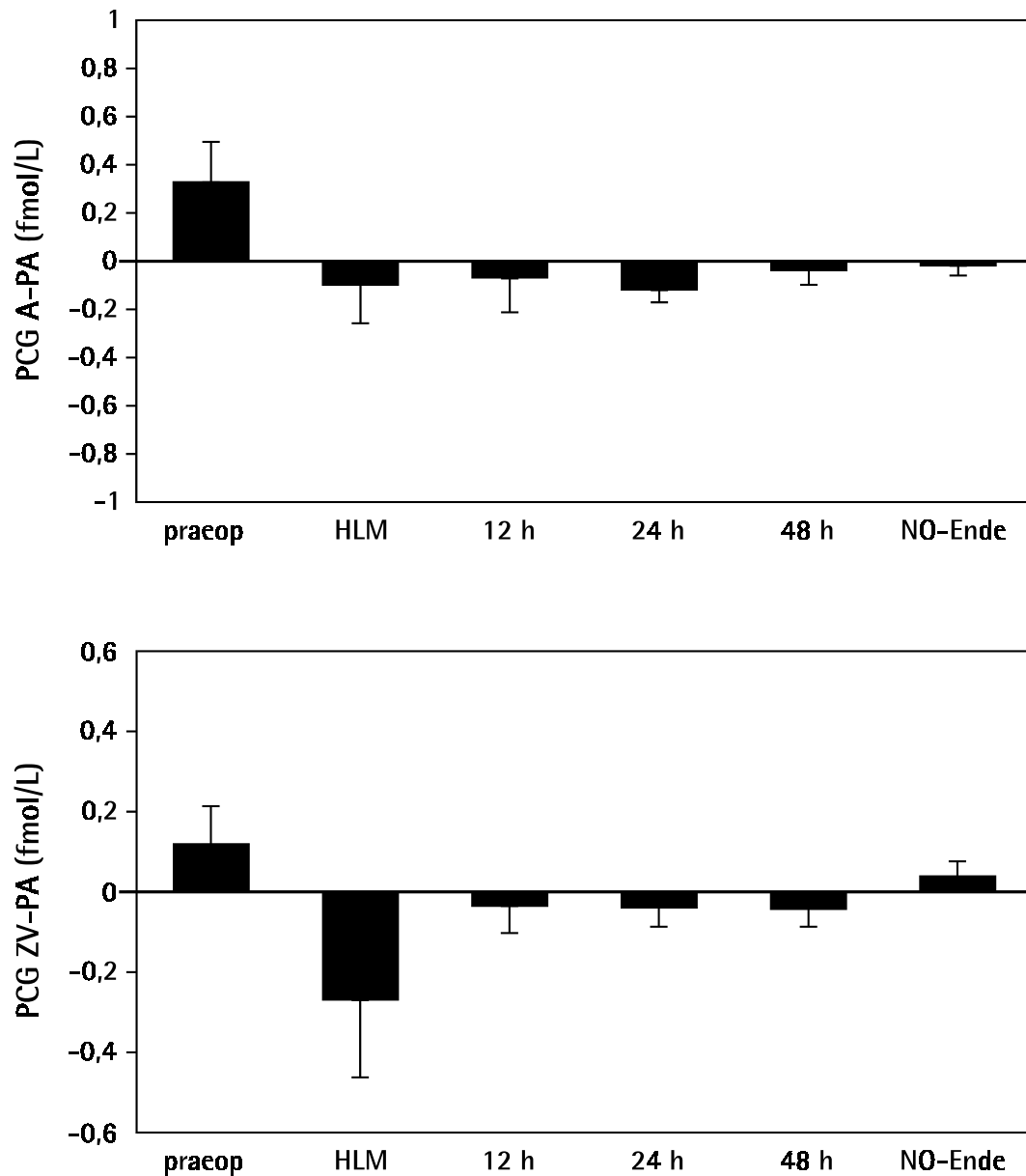


Abb. 40: Plasmakonzentrationsgradienten von Endothelin-1

Obere Abb.: Konzentrationsgradienten arteriell – pulmonalarteriell

Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardfehler. Praeop = präoperativ; HLM = Herzlungenmaschine (d.h. am kardiopulmonalen Bypass); NO-Ende = 72 Stunden nach Beendigung der NO-Therapie.

Untere Abb.: Konzentrationsgradienten zentralvenös – pulmonalarteriell

Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardfehler. Präop = praeoperativ; HLM = Herzlungenmaschine (d.h. am kardiopulmonalen Bypass); NO-Ende = 72 Stunden nach Beendigung der NO-Therapie.

5. Diskussion

Die Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung und stellt das Gesundheitswesen vor große Anforderungen. Mit einer Prävalenz von drei Millionen Todesopfern (137) und etwa 400.000 registrierten Neuerkrankungen per annum (1) allein in den USA wird die Dimension der chronischen Herzinsuffizienz als gesundheitliches Problem in westlichen Ländern in Zahlen belegt. Von einer schweren Herzinsuffizienz, die auf eine maximale medikamentöse Therapie nicht mehr anspricht, sind pro Jahr in den USA circa 60.000 Patienten neu betroffen (1).

Die Herztransplantation hat sich als bisher erfolgreichste Behandlung einer terminalen Herzinsuffizienz etabliert, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von mehr als 60 % (138) im Vergleich zu einer konservativen Therapie bei Patienten im NYHA-Stadium IV mit einer nur 20-30%igen Überlebensrate in einem 2-Jahreszeitraum (4, 139, 140).

Da die Zahl der Herztransplantationen seit Jahren aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen stagniert, kann nur einem kleinen Teil der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz durch eine Herztransplantation geholfen werden (141). Obwohl sich die konservativen Behandlungsmöglichkeiten ständig verbessert haben, versterben daher unverändert 20-30 % der Patienten, die für eine Transplantation gelistet sind, bevor ein passendes Spenderorgan zugeordnet werden kann (142).

Die stetig anwachsende Zahl von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, die auf eine Herztransplantation warten, hat zu der erfolgreichen Entwicklung von linksventrikulären Assist Devices geführt, deren Implantation in die klinische Routine eingeführt wurde, um Patienten, die andernfalls vor einer lebensrettenden Herztransplantation verstorben wären, vor dem Tod zu bewahren (28, 143).

Das Konzept, bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz die Zeit bis zur Transplantation durch ein LVAD zu überbrücken, hat sich etabliert; die Ergebnisse von Herztransplantationen nach einer mechanischen Kreislaufunterstützung sind inzwischen vergleichbar oder sogar besser als die bei einer primären Herztransplantation (26, 144).

Die Entwicklung der letzten Jahre läßt die Implantation eines linksventrikulären Assist Device als Alternative zu einer Herztransplantation erkennbar werden. Dabei ist entweder an eine dauerhafte Implantation oder an eine passagere mechanische Kreislaufunterstüt-

zung zur vollständigen Entlastung des Herzens gedacht, die in ausgewählten Fällen die Explantation des Assist Device nach Erholung der Myokardfunktion erlaubt, wofür die weltweit erste und auch weiterhin größte Erfahrung im Deutschen Herzzentrum Berlin vorliegt (28-30). Die permanente Implantation eines linksventrikulären Assist Device würde im Unterschied zu einer Herztransplantation eine Immunsuppression entbehrlich machen, und die mit einer Transplantation verbundenen Infektionsprobleme, Komplikationen durch akute und chronische Abstoßungen, die Transplantatvaskulopathie und eine akzelerierte Atherosklerose würden entfallen.

Perspektivisch ist vorstellbar, dass die Implantation eines Assist Device eines Tages die medikamentöse Therapie bei terminaler Herzinsuffizienz ablöst, ausreichende klinische Erfahrungen und über Jahre störungsfrei funktionierende Assist Devices vorausgesetzt (11). Vor diesem Hintergrund gewinnt die Behandlung von Patienten nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device und der damit assoziierten Komplikationen an Bedeutung (145). Im Deutschen Herzzentrum Berlin wurde mit bisher 562 Implantationen (Stand 31.6.2001) die weltweit größte Zahl von Assist Devices implantiert und es liegen entsprechende Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz vor, wie sich an der Frequenz der Herztransplantationen mit 1237 Eingriffen seit 1986 (Stand 31.6.2001) dokumentiert. Dies brachte die Möglichkeit mit sich, die hämodynamischen Veränderungen, die mit der Implantation eines linksventrikulären Assist Device verbunden sind, postoperativ zu untersuchen.

Das Auftreten eines Rechtsherzversagens gehört zu den gravierendsten Komplikationen nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device. Die Inzidenz des Rechtsherzversagens nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device wird mit 20-40 % angegeben und hat entscheidenden Einfluß auf Morbidität und Mortalität nach dem Eingriff (33). In der Behandlung wurde eine hochdosierte Katecholamintherapie und die Verabreichung von systemischen Vasodilantien für längere Zeit peri- und postoperativ versucht, und da sich in vielen Fällen dennoch ein manifestes Rechtsherzversagen ausbildete, das auf eine Pharmakotherapie nicht mehr ansprach, wurde als ultima ratio die sekundäre Implantation eines RVAD eingesetzt, die ihrerseits die Morbidität und Mortalität weiter ansteigen ließ (34, 35, 37). Die dazu publizierte Literatur belegt dies überzeugend. In einer Multicenter-Studie, in die 34 Patienten eingeschlossen wurden, trat bei circa 20 % ein schweres Rechtsherzversagen nach LVAD-Implantation auf. Alle vier Patienten, die mit einem

RVAD behandelt wurden, verstarben. Eine Analyse der Komplikationen nach LVAD-Implantation ergab, dass das Rechtsherzversagen als einziger Faktor identifiziert wurde, der signifikant negativ mit dem Outcome korrelierte (32). In einer weiteren Studie verstarben 21 von 22 Patienten, die nach Implantation eines LVAD vom Typ Heart-Mate-Device einer mechanischen Kreislaufunterstützung mit einem RVAD bedurften (146). Von 23 Patienten, bei denen das LVAD-Modell Novacor-LVAS implantiert wurde, mussten fünf Patienten bei schwerem Rechtsherzversagen mit einem RVAD behandelt werden, von denen zwei Patienten verstarben und drei Patienten temporär unterstützt und später erfolgreich transplantiert wurden. Die Untersucher beschrieben, dass sich präoperativ keine Kriterien finden ließen, die eine Voraussage erlaubt hätten, welche Patienten nach Implantation ein Rechtsherzversagen entwickeln würden und welche nicht (147). In einer weiteren Serie von 100 konsekutiven Patienten wurde bei 11 Patienten bei Rechtsherzversagen nach LVAD-Implantation (Heart-Mate-Device) ein RVAD implantiert. Nur 27 % der so behandelten Patienten überlebten bis zur Transplantation im Vergleich zu 83 % der Patienten, die kein Rechtsherzversagen entwickelten (37).

Da die exakten Mechanismen eines Rechtsherzversagens nach LVAD-Implantation bisher nicht bekannt waren, ließ sich das postoperative Auftreten bei der Evaluierung von Patienten präoperativ generell nicht voraussagen (37). Dabei ist von Bedeutung, dass bislang nur für eine Herztransplantation akzeptierte Patienten zur LVAD-Implantation ausgesucht wurden, bei denen aufgrund der Auswahlkriterien der pulmonalarterielle Druck und PVR in einem für eine Herztransplantation akzeptablen Rahmen liegen musste. Das Problem wird weiter an Bedeutung gewinnen, wenn künftig bei terminaler Herzinsuffizienz die Kriterien zur univentrikulären Unterstützung mit einem Assist Device erweitert und auf größere Patientengruppen ausgedehnt werden (11).

So hat Moon postuliert, dass die wesentliche Voraussetzung, die über das Überleben nach Implantation eines LVAD entscheidet, von der Fähigkeit des rechten Ventrikels abhängt, genügend Auswurf zu erzeugen, um das LVAD selbst zu füllen: „The major determinant of survival after LVAD placement rests in the ability of the RV to provide sufficient output to fill the LVAD itself“ (39).

Die frühzeitige Unterstützung der rechtsventrikulären Funktion und das Verhindern eines Rechtsherzversagens nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device ist daher eine therapeutische Herausforderung, die bisher durch die konventionelle Behandlung mit

positiv inotropen Pharmaka wie Katecholaminen und Phosphodiesterase-III-Inhibitoren und eine systemische Vasodilatantientherapie mit organischen Nitraten und Prostacyclin bis hin zur sekundären Implantation eines RVAD als ultima ratio nicht gelöst war.

Die Fähigkeit des rechten Ventrikels, nach LVAD-Implantation ausreichend Volumen für das linke Herz zur Verfügung zu stellen, um das Assist Device zu füllen, steht in kritischer Beziehung zum PVR, der bei der chronischen Herzinsuffizienz in der Regel erhöht ist (56, 143) und in der frühen postoperativen Phase, bedingt durch den Einfluß der extrakorporalen Zirkulation (148, 149) und die Gabe von Blutprodukten (146), einen weiteren akuten Anstieg erfahren kann. Die Druckbelastung durch einen hohen PVR wird vom rechten Ventrikel nach kardiopulmonalem Bypass in der peri- und postoperativen Phase schlecht toleriert (150-152), insbesondere dann, wenn eine myokardiale Dysfunktion oder eine Ischämie vorliegen (153, 154). Obwohl die Entlastung des linken Ventrikels durch ein Assist Device die passive pulmonalvenöse Stauung aufgrund einer sekundären pulmonalen Hypertonie bei chronischer Herzinsuffizienz aufheben und so die rechtsventrikuläre Nachlast senken kann, profitieren Patienten mit erhöhtem PVR nicht von einem Abfall der linksventrikulären Füllungsdrucke. Der Anstieg des Flusses in der Pulmonalarterie, verbunden mit einer höheren rechtsventrikulären Vorlast und einem Anstieg des rechtsventrikulären Auswurfs, kann aufgrund der mangelnden Compliance der Lungenstrombahn zu einem Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast führen, und somit zu einem Versagen des rechten Ventrikels (56).

Die Therapie der rechtsventrikulären Dysfunktion verfolgt zum einen das Ziel, das HZV durch positiv inotrope Pharmaka zu steigern und zum anderen, den PVR durch eine Vasodilatantientherapie zu senken. Katecholamine, wie das Adrenalin, erhöhen den myokardialen Sauerstoffverbrauch, wirken arrhythmogen und führen bei längerer Anwendung zu einer Tachyphylaxie. Eine Vasodilatantientherapie ist nur dann erfolgversprechend, wenn sie nicht mit einer systemischen Hypotension einhergeht, der koronare Perfusionsdruck für den rechten Ventrikel erhalten bleibt, und kein intrapulmonaler Shunt induziert wird (155).

Schon lange ist bekannt, dass die Gabe von systemischen Vasodilantien zur Entlastung des rechten Ventrikels mit ernsthaften Risiken einer systemischen Hypotension verbunden ist (7). Organische Nitrate, die durch metabolische Freisetzung von NO systemisch wirksam werden, finden als pulmonale Vasodilantien Verwendung. Der therapeutische Effekt

in den Pulmonalgefäßen wird aber auch hier dadurch konterkariert, dass Nitrate in den für eine pulmonale Vasodilatation erforderlichen Dosierungen zu einer systemischen Hypotension führen und über ein pulmonales Ventilations-Perfusions-Mismatch eine Hypoxie aggravieren können (89, 156, 157). Die Prostaglandine E_1 und I_2 sind potente, aber nicht selektive pulmonale Vasodilantien, die in Pulmonalgefäßen metabolisiert werden. Auch diese Substanzgruppe führt systemisch verabreicht zu einer simultanen Abnahme des SVR, der den klinischen Nutzen erheblich einschränkt (158-160). Die chronische Therapie mit kontinuierlich infundiertem Prostacyclin war zudem mit einer Zunahme der Mortalität bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz assoziiert (161).

Die inhalative Verabreichung von NO in therapeutischen Dosierungen führt zu einer selektiven pulmonalvaskulären Dilatation, ohne eine systemische Hypotension zu verursachen. Das in die Alveolen inhalierte NO passiert die alveolo-kapilläre Membran per diffusionem und relaxiert die glatte Gefäßmuskulatur der Pulmonalgefäße. Eine systemische Vasodilatation bleibt aus, da NO, das in das Lumen durchbluteter Gefäße diffundiert, durch Bindung an Hämoglobin rasch inaktiviert wird (74, 90). Da der vasodilatierende Effekt von NO sich auf die ventilerten Lungenareale beschränkt, und somit Pulmonalgefäße nur in gut belüfteten Bereichen der Lunge erweitert werden, verringert sich zusätzlich der intrapulmonale Shunt (93). Bei abrupter Unterbrechung der NO-Inhalation endet der vasodilatierende Effekt von NO aufgrund seiner mit nur wenigen Sekunden kurzen Halbwertszeit und von cGMP von weniger als einer Minute genauso schnell wie er eintritt, das heißt, die pharmakologischen Effekte sistieren rasch nach Beendigung der Zufuhr von NO (74). Klinisch wurde im direkten Vergleich mit Nitroprussid und Prostacyclin bestätigt, dass nur NO ein selektiver pulmonaler Vasodilatator ist (162).

Ein signifikanter Abfall der Pulmonaldrucke und des PVR wurde auch bei Patienten mit pulmonalem Hypertonus nach kardiochirurgischen Eingriffen gezeigt (150, 163-166), und eine inhalative NO-Behandlung hat sich in der Therapie des Rechtsherzversagens als erfolgversprechend erwiesen (167-169).

In Studie I trat bei allen Patienten nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device postoperativ eine rechtsventrikuläre Dysfunktion bei sekundärer pulmonaler Hypertonie auf, die sich systemisch als ein low-cardiac-output-Syndrom manifestierte, wie an den hämodynamischen Ausgangswerten abzulesen ist. Echokardiographisch wurde zu diesem

Zeitpunkt eine deutlich eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion mit einem dilatierten rechten Ventrikel objektiviert.

Im Rahmen der Dosistitration mit NO fiel der mittlere PVR und der PAM mit steigender NO-Dosis bis 40 ppm progredient ab, und parallel dazu nahm der Cardiac Index im Mittel dosisabhängig signifikant zu. Maximale hämodynamische Effekte auf den Cardiac Index, den PVR und den PAM wurden bei den Patienten individuell mit Dosierungen zwischen 25 und 40 ppm NO erreicht. Der systemische arterielle Druck, der SVR und der ZVD änderten sich während der Dosistitration mit NO nicht signifikant. Eingangs bestand bei den Patienten keine Hypoxämie und der pulmonale Gasaustausch änderte sich unter inhalativer NO-Gabe nicht, wie der Verlauf der $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten zeigt.

Wenngleich die beobachteten hämodynamischen Effekte von inhalativ verabreichtem NO nicht gänzlich unerwartet waren und eine selektive Wirkung auf das pulmonale Gefäßsystem demonstriert werden konnte, so waren doch das Ausmass der hämodynamischen Veränderungen und die zum Teil dramatische hämodynamische Verbesserung innerhalb der kurzen Zeitperiode der Dosistitration von NO überraschend.

Dies wurde auf den Umstand zurückgeführt, dass der linke Ventrikel durch das Assist Device vollständig entlastet wird, und im Unterschied zu anderen Krankheitsbildern, bei denen NO inhalativ angewendet wurde, eine Zunahme der linksventrikulären Vorlast nicht zu einer linksventrikulären Dysfunktion führen oder ein vorbestehendes Linksherzversagen aggravieren kann (162), sondern dass über eine bessere Füllung des Assist Device der Cardiac Index direkt gesteigert wird.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erlaubte der Ausgangswert des PVR eine Vorhersage über den zu erwartenden maximalen Effekt einer inhalativen NO-Therapie auf den pulmonalen Gefäßwiderstand (105). Das lässt bezogen auf Studie I zum einen den Schluß zu, dass die Patienten vor Behandlungsbeginn mit NO durch eine rechtsventrikuläre Dysfunktion, ausgelöst oder aggraviert durch eine sekundäre pulmonale Hypertonie, erheblich hämodynamisch kompromittiert waren, da anderenfalls die hämodynamischen Effekte nicht so überzeugend ausgefallen wären, und folgerichtig inhalativ verabreichtes NO unter den gegebenen Ausgangsbedingungen eine sehr effektive Therapie darstellte.

Zum anderen war bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die Abnahme des PVR unter NO-Behandlung gleichzeitig mit einem Anstieg des PCWP verbunden (105), was die Frage in den Raum stellte, ob dies auf einen negativ inotropen Effekt von NO zurückzuführen ist oder ob ein Anstieg des linksventrikulären Füllungsdrucks mit einer Zunahme

des pulmonalvenösen Rückstroms zu einem myopathischen linken Ventrikel zusammenhängt, der den Auswurf bei Zunahme der Vorlast nicht mehr steigern kann und versagt. Inzwischen wurde gezeigt, dass eine inhalative NO-Therapie eine Volumenverschiebung vom pulmonalarteriellen zum pulmonalvenösen Kompartiment zur Folge hat, und eine Zunahme der linksventrikulären Vorlast zu einem verbesserten Fluss durch das Assist Device führt (106).

Obwohl Dosierungen von ≥ 20 ppm NO effektiv waren, um den Cardiac Index als primären Zielparameter signifikant zu steigern, empfiehlt sich für die klinische Anwendung eine individuelle Dosistitration.

Unter Fortsetzung der Therapie in Studie I mit der individuell ausgetesteten optimalen NO-Dosierung zeigte sich über den gesamten Behandlungszeitraum ein signifikanter Behandlungseffekt, nämlich eine Abnahme des PVR, der pulmonalarteriellen Drucke und des transpulmonalen Gradienten bei gleichzeitiger Zunahme des Cardiac Index. Der systemische arterielle Druck und der ZVD blieben unverändert. Der SVR nahm gleichfalls im Zuge der hämodynamischen Stabilisierung signifikant ab. Im Verlauf der inhalativen NO-Behandlung konnte die Katecholamintherapie mit Adrenalin sukzessive reduziert und im zweiten Schritt die NO-Beatmung ausgeschlichen werden.

Bei der transösophagealen Echokardiographie wurde vom Behandlungsbeginn bis zur Beendigung der NO-Inhalation ein stetiger Anstieg der RVEF und ein Abfall des RVEDV dokumentiert. Im Zusammenhang mit den hämodynamischen Veränderungen ist aus diesen Ergebnissen eine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion abzulesen, wenngleich eine direkte Messung der Kontraktilität klinisch nicht möglich war.

Bei abrupter Unterbrechung der NO-Zufuhr im Rahmen täglich durchgeführter NO-Auslassversuche kam es im Verlauf von vier Tagen immer noch zu einem Anstieg der pulmonalarteriellen Mitteldrucke und des PVR, der mit einem Abfall des Cardiac Index assoziiert war. Von Bedeutung ist allerdings, dass einerseits die Katecholamintherapie über die Zeit drastisch reduziert werden konnte, und andererseits der Abfall des Cardiac Index mit zeitlichem Verlauf weniger ausgeprägt war und die absolut gemessenen Werte für das HZV anstiegen.

Bei Beendigung der inhalativen NO-Therapie innerhalb von 2-8 Tagen wurde ein vorübergehender moderater Anstieg des PAM und des PVR beobachtet, ohne dass ein signifikanter Abfall des Cardiac Index damit verbunden gewesen wäre. Bei keinem der Patienten traten im weiteren Verlauf erneut Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion auf.

Die Beobachtung, dass eine Unterbrechung der NO-Zufuhr, die mit einem konsekutiven Anstieg des PVR und der pulmonalarteriellen Drucke einherging, bei Auslassversuchen und auch nach endgültiger Beendigung der NO-Beatmung nicht mehr zu einem signifikanten Abfall des Cardiac Index führte, weist indirekt darauf hin, dass sich der rechte Ventrikel zwischenzeitlich erholt hatte. Bestätigt wird dies durch Befunde, dass überraschenderweise ein niedriger pulmonalarterieller Druck und ein geringer rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex vor LVAD-Implantation für ein schweres Rechtsherzversagen prediktiv sind, und nicht wie vorher angenommen ein hoher Pulmonalisdruk. Dies wurde damit erklärt, dass bei Patienten, die nach LVAD-Implantation ein Rechtsherzversagen entwickeln, bereits präoperativ die Kontraktilität des rechten Ventrikels soweit eingeschränkt war, dass der rechte Ventrikel trotz hohem PVR gar keinen hohen Pulmonalisdruk mehr aufbauen kann. Ein Rechtsherzversagen tritt dann schon bei relativ niedrigen pulmonalarteriellen Drucken auf (37).

Diese Daten zeigen, dass neben der rechtsventrikulären Nachlast die rechtsventrikuläre Kontraktilität von größerer Bedeutung ist als bisher angenommen wurde (37). Entscheidend scheint zu sein, dass kein Ungleichgewicht zwischen rechtsventrikulärer Funktion (Kontraktilität) und rechtsventrikulärer Nachlast auftreten darf, um ein Rechtsherzversagen zu verhindern.

Die Ergebnisse der Studie I bezüglich der hämodynamischen Akuteffekte wurden zwischenzeitlich von anderen in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 11 Patienten bestätigt, wenngleich sich hier die Untersuchung auf eine akute Austestung von inhalativ verabreichtem NO fünf Minuten nach Abgang vom kardiopulmonalen Bypass beschränkte (170). Der Erkenntnisstand hat dazu geführt, dass heute die meisten Gruppen weltweit eine NO-Inhalation für diese Indikation prophylaktisch und therapeutisch einsetzen, sodass sich diese Therapie rasch international durchgesetzt hat.

Die inhalative Verabreichung von NO erfährt unter anderem für unterschiedliche Indikationen ein anhaltendes wissenschaftliches Interesse, da die in der Literatur beschriebenen

Nebenwirkungen relativ selten sind, selbst wenn eine kontinuierliche inhalative NO-Therapie über Wochen durchgeführt wurde (171-173). Mehrere potentiell toxische Effekte und Nebenwirkungen wurden jedoch beschrieben. Hierzu zählen eine Methämoglobinämie (174), die Bildung von toxischen Stickstoffoxyden (zum Beispiel NO₂) (175, 176) und eine Verlängerung der Blutungszeit durch eine Thrombozyten-Inhibition (177, 178). Die Beeinflussung der Thrombozytenfunktion ist gerinnungsphysiologisch bei Patienten nach LVAD-Implantation weniger bedenklich und eher als ein Vorteil zu betrachten, da aufgrund der großen Fremdoberflächen der Assist Systeme ohnehin eine Neigung zu thromboembolischen Komplikationen besteht, die eine straffe Antikoagulation erforderlich macht. Insgesamt gesehen ist die Inzidenz von Komplikationen unter inhalativer NO-Therapie gering, und in zahlreichen kontrollierten Studien war ein Abbruch der Therapie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen praktisch nie erforderlich (95, 96).

Eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation ist jedoch die abrupte Unterbrechung der NO-Zufuhr, die zu einer dramatischen, akuten Verschlechterung des Gasaustauschs und zu einem hämodynamischen Kollaps führen kann (179). Diese Rebound-Phänomene sind in der klinischen Anwendung gut bekannt und legen nahe, dass die inhalative Therapie ausbleichend beendet werden sollte und bei einem Ausfall der NO-Zufuhr aufgrund eines Gerätedefektes ein Ersatzgerät rasch verfügbar sein muss. Darüber hinaus haben sich die in Studie I täglich durchgeführten NO-Auslassversuche bewährt und werden inzwischen auch von anderen Gruppen empfohlen, um die individuelle Abhängigkeit der Patienten von der inhalativen NO-Zufuhr abzuschätzen und Patienten zu identifizieren, die von einer weiteren NO-Zufuhr nicht mehr profitieren (180).

Tierexperimentell führte eine Langzeitverabreichung von NO-Dosierungen bis 50 ppm zu keiner relevanten Radikalenbildung, Tachyphylaxie oder Toleranzentwicklung, und die Toxizität von NO, wenn sie in der Umgebungsluft in diesen niedrigen Konzentrationen auftritt, wurde für den Menschen als unbedenklich eingeschätzt (181-183).

Die Bildung von toxischen Stickoxyden ist direkt abhängig von der verabreichten NO-Dosis sowie der Kontaktzeit mit Sauerstoff und steigt exponentiell mit der inspiratorischen O₂-Konzentration an (176).

In den hier vorgestellten Studien lagen die kontinuierlich bestimmten NO₂-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze, und bei keinem Patienten wurden Methämoglobinspiegel über 2 % gemessen. Die international ausgesprochenen Empfehlungen zur Anwendung einer inhalativen NO-Therapie am Menschen, unter anderem eine patientennahe kontrollierte Zumischung von NO, ein engmaschiges Monitoring, die Zufuhr von

minimal effektiven Dosen und die Vermeidung einer vermehrten Bildung von toxischen Stickoxyden, wurden eingehalten (184-186).

Die Anwendung einer inhalativen NO-Therapie nach Implantation eines LVAD in der klinischen Routine führte bei der Mehrzahl der Patienten zu einer eindrucksvollen Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion. Obwohl Patienten mit hohem PVR und drohendem Rechtsherzversagen entscheidend von der selektiven pulmonalen Vasodilatation durch NO-Inhalation profitierten, fanden sich dennoch Patienten, die trotz hochdosierter positiv inotroper Medikation und adäquatem Volumenersatz eine rechtsventrikuläre Dysfunktion aufwiesen, mit der Konsequenz eines prolongierten Intensivverlaufs und dem Risiko, ein Multiorganversagen aufgrund von sekundärem Organversagen und Infektionen zu entwickeln. Obwohl sich der Pumpenfluss durch das LVAD mit einer hochdosierten Katecholamintherapie passager substantiell steigern lässt, so ist die längere Anwendung zumeist mit einer Dosissteigerung durch eine Tachyphylaxie verbunden, metabolisch und aufgrund des erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarfs ungünstig und kann die rechtsventrikuläre Dysfunktion aggravieren, da das Assist Device gegen einen versagenden rechten Ventrikel pumpt. Ein Multiorganversagen ist häufig die Folge. Einer Volumenbelastung, um bei drohendem Rechtsherzversagen die Vorlast zu erhöhen, sind enge Grenzen gesetzt, da durch das Assist Device bereits eine Volumenüberladung des rechten Ventrikels induziert werden kann, und die rechtsventrikuläre Kontraktilität weiter abnimmt, da der rechte Ventrikel funktionell zunehmend auf den absteigenden Teil der Frank-Starling-Kurve gerät.

Mit Zunahme des Cardiac Index nach LVAD-Implantation, der mit einer Volumenverschiebung vom pulmonalarteriellen zum pulmonalvenösen Kompartiment verbunden ist (106), erhöht sich der venöse Rückstrom zum rechten Ventrikel entscheidend. Unter den Bedingungen einer hochdosierten Katecholamin- und Volumentherapie kann daraus eine erhebliche Belastung des rechten Ventrikels resultieren, die eine Erholung der Rechtsherzfunktion unmöglich macht. Ausgehend von der erfolgreichen Behandlung von zwei Patienten mit unter diesen Ausgangsbedingungen komprimierter rechtsventrikulärer Funktion nach Assist Device-Implantation durch Minimierung der rechtsventrikulären Schlagarbeit wurde ein Konzept entwickelt, das der rechtsventrikulären Vorlast, Nachlast und inotropen Therapie Rechnung trägt und in Studie II untersucht wurde.

Es wurde überprüft, ob ein relativ niedriger Cardiac Index von 2.5 L/min/m^2 ($\geq 2.3 \text{ L/min/m}^2$ und $\leq 2.8 \text{ L/min/m}^2$) früh postoperativ zum einen eine ausreichende Organperfusion sicherstellt und zum anderen der venöse Rückstrom zum rechten Ventrikel durch ein

relativ niedriges HZV so gering gehalten wird, dass sich ein myopathischer rechter Ventrikel erholen kann.

Als klinisch praktikabel erwies es sich, den Cardiac Index als Zielparameter früh postoperativ in dem angestrebten Bereich von 2.5 L/min/m^2 ($\geq 2.3 \text{ L/min/m}^2$ und $\leq 2.8 \text{ L/min/m}^2$) zu halten, wobei die Adrenalindosis innerhalb von 24 Stunden postoperativ drastisch reduziert wurde.

Der linksatriale Druck beziehungsweise der PCWP waren postoperativ auf niedrige Werte abgefallen, sodass von einer effizienten Entlastung des linken Ventrikels durch die mechanische Unterstützung mit einem LVAD ausgegangen werden kann.

Die pulmonalarteriellen Drucke (systolisch, diastolisch und PAM) waren im postoperativen Verlauf signifikant niedriger als präoperativ.

Der PVR zeigte hingegen postoperativ unter NO-Therapie vergleichbar hohe Werte wie präoperativ und änderte sich bei Entwöhnung von der inhalativen NO-Behandlung, die innerhalb von 24 Stunden deutlich reduziert wurde, nicht signifikant. Da die Patienten im Unterschied zu Studie 1 bereits intraoperativ bei drohendem Rechtsherzversagen mit einer inhalativen NO-Verabreichung behandelt wurden, ist zu schließen, dass unter den Bedingungen des kardiopulmonalen Bypasses eine Zunahme der sekundären pulmonalen Hypertonie aufgetreten war, die sich bzgl. des PVR unter NO-Inhalation bereits intraoperativ in einen Bereich senken ließ, der den präoperativen Ausgangswerten entsprach.

Der ZVD nahm ab 12 Stunden postoperativ signifikant ab. Der mittlere arterielle Mitteldruck zeigte postoperativ keine signifikante Veränderung, während der SVR signifikant niedriger bestimmt wurde.

Bei allen Patienten zeigte sich klinisch eine rasche hämodynamische Stabilisierung.

Im weiteren Verlauf blieben die pulmonalen und systemischen hämodynamischen Parameter nach Ausschleichen der NO-Therapie unverändert, und klinisch traten bei keinem Patienten Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion auf.

Obwohl zahlreiche experimentelle und klinische Studien durchgeführt wurden, um die hämodynamischen Auswirkungen eines linksventrikulären Assist Device auf die rechtsventrikuläre Funktion zu untersuchen, ist es aufgrund der unterschiedlichen experimentellen und pathophysiologischen Ausgangsbedingungen schwierig, die divergenten Ergebnisse zu interpretieren (34, 35, 55, 56, 58).

In dem Moment, in dem bei Abgang von der extrakorporalen Zirkulation der Fluss durch das LVAD dem systemischen Fluss entspricht, sind die Effekte der mechanischen Kreislaufunterstützung auf die rechtsventrikuläre Funktion bei jedem Patienten individuell abhängig von Vor- und Nachlast sowie der Kontraktilität des rechten Ventrikels.

Auf der Grundlage der publizierten Literatur lassen sich die aktuellen Vorstellungen zu den hämodynamischen Veränderungen, die die vollständige Entlastung des linken Ventrikels für die rechtsventrikuläre Funktion mit sich bringt, wie folgt zusammenfassen:

- Die rechtsventrikuläre Vorlast kann sich substantiell erhöhen, zum einen durch die Umverteilung von Blut aus dem pulmonalvenösen Kompartiment in die systemische Zirkulation und zum anderen durch eine Zunahme des intravaskulären Volumens aufgrund der verbesserten peripheren Durchblutung, d.h., der venöse Rückstrom zum rechten Herzen kann erheblich zunehmen (35, 51).
- Die rechtsventrikuläre Nachlast kann ansteigen, da der PVR bereits präoperativ aufgrund der Herzinsuffizienz erhöht ist und zumindest passager postoperativ weiter zunehmen kann. Zusätzlich kann ein verbesserter pulmonalarterieller Fluss nach LVAD-Implantation einen akuten Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast verursachen. Da ein hoher PVR insbesondere nach kardiopulmonalem Bypass vom rechten Ventrikel schlecht toleriert wird, zumal wenn eine myokardiale Dysfunktion zugrunde liegt, kann durch die LVAD-Implantation die vorbestehend schlechte Rechtsherzfunktion zu Tage treten und sich die Kontraktilität des rechten Ventrikels angesichts einer hohen Nachlast als unzureichend erweisen (32, 34, 170).
- Die rechtsventrikuläre Kontraktilität kann als Konsequenz aus einer Zunahme von rechtsventrikulärer Vor- und Nachlast abnehmen und ein Rechtsherzversagen auslösen. Zusätzlich wird davon ausgegangen, dass unter voller Entlastung des linken Ventrikels durch ein Assist Device die rechtsventrikuläre Funktion durch die interventrikuläre Dependanz direkt beeinträchtigt sein kann. So kann der Beitrag des Septums zur Kontraktion des rechten Ventrikels abnehmen und sich aufgrund der Volumenentlastung des linken Ventrikels ein Shift des interventrikulären Septums nach links ausbilden (39, 187, 188). Wenn sich aus der rechtsventrikulären Dysfunktion progredient ein schweres Rechtsherzversagen entwickelt, wird die rechtsventrikuläre Funktion weiter durch eine zunehmende Verschiebung des Septums nach links in Mitleidenschaft gezogen, die bei der transösophagealen

Echokardiographie als ein „banana-shaped left ventricle“ imponiert, aufgrund der geometrischen Alteration und Dilatation des rechten Ventrikels mit einer zunehmenden Trikuspidalinsuffizienz in Gegenwart eines vollständig entlasteten linken Ventrikels.

Um einer Abnahme der rechtsventrikulären Kontraktilität unter mechanischer LVAD-Unterstützung entgegenzuwirken, müssen im gleichen Maße Veränderungen der rechtsventrikulären Vor- und Nachlast diesen Effekt ausgleichen (39).

Alle Patienten in Studie II waren bereits intraoperativ zum Abgang vom kardiopulmonalen Bypass mit einer NO-Beatmung zur selektiven rechtsventrikulären Nachlastsenkung behandelt worden. Der Cardiac Index, obwohl abhängig von der Nachlast, erwies sich in der Studie als Zielparameter geeignet, da er den „Nettoeffekt“ des systemischen Kreislaufs darstellt. Je höher der Cardiac Index, umso höher der venöse Rückstrom zum Herzen. Ein Cardiac Index von 2.5 L/min/m^2 ($\geq 2.3 \text{ L/min/m}^2$ und $\leq 2.8 \text{ L/min/m}^2$) war zwar niedrig angesetzt, erwies sich aber frühpostoperativ bei den analgosedierten und beatmeten Patienten als durchaus hinreichend, um eine adäquate periphere Perfusion sicherzustellen. Ein Cardiac Index von 2.5 L/min/m^2 ($\geq 2.3 \text{ L/min/m}^2$ und $\leq 2.8 \text{ L/min/m}^2$) erwies sich darüber hinaus als geeignet, ein Rechtsherzversagen zuverlässig zu verhindern und eine optimale Restitution der rechtsventrikulären Funktion sicherzustellen, da der so begrenzte Auswurf des Assist Device die Pumpleistung des rechten Ventrikels nicht überforderte und eine Adaptation an die veränderten physiologischen Bedingungen zuließ.

Im Verlauf der Untersuchung wurden auch Patienten, die formale Kontraindikationen für eine univentrikuläre Unterstützung mit einem bereits präoperativ manifesten Rechtsherzversagen aufwiesen, erfolgreich mit einem LVAD unterstützt. Anzumerken ist, dass sich alle Patienten nach diesem Konzept behandeln ließen, ohne dass sich in einem einzigen Fall postoperativ ein Rechtsherzversagen ausbildete, unabhängig von der Art des implantierten Assist Device, d.h. auch Patienten, die mit einem nichtpulsatilen Device vom Typ DeBakey-VAD versorgt waren, das einen kontinuierlichen Fluss erzeugt. Dies verdeutlicht, dass die Auswirkungen der univentrikulären Unterstützung auf die Rechtsherzfunktion universell allen linksventrikulären Assist Devices zueigen ist.

Bei der transösophagealen Echokardiographie wurde bei keinem Patienten während postoperativer Kontrollen eine Linksverschiebung des interventrikulären Septums beobachtet. Die inhalative NO-Therapie wurde bei allen Patienten ohne Rebound-Phänomen beendet.

Im übrigen erwies sich die univentrikuläre Unterstützung nach LVAD-Implantation als ideales Modell für Studien zur Rechtsherzfunktion. Unter den Bedingungen einer vollständigen Entlastung des linken Ventrikels durch ein mechanisches Unterstützungssystem wirken sich Veränderungen der rechtsventrikulären Vorlast, Kontraktilität oder Nachlast unmittelbar auf das Blutvolumen aus, das über den linken Ventrikel dem LVAD zufließt. Insbesondere bei LVAD-Systemen, die sich passiv füllen, lässt sich so zum Beispiel eine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion unmittelbar an einer Zunahme des Pumdurchflusses und an einer Zunahme des HZV, das durch das LVAD generiert wird, ablesen. Der Kontraktilität des nativen linken Ventrikels muss dabei als Einflussgröße keine Rechnung getragen werden.

In den Pulmonalgefäßen sowie in der systemischen Zirkulation spielt das Gefäßendothel eine entscheidende Rolle in der lokalen Regulation des Gefäßtonus, der sich unter anderem aus der balancierten, endogenen Freisetzung von Stickstoffmonoxid und Endothelin ergibt. Bei der chronischen Herzinsuffizienz tritt eine Dysregulation des pulmonalen Gefäßtonus auf, die auf Veränderungen dieser gegenregulierenden Systeme zurückgeführt werden kann und ursächlich mit dem Entstehen einer sekundären pulmonalen Hypertonie in Zusammenhang gebracht wird (67). Die pulmonale Hypertonie, unabhängig von der Ätiologie, resultiert zumindest teilweise aus dieser Dysregulation des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur, die durch einen relativen Überschuss an endogenen Vasokonstriktoren (zum Beispiel Endothelin, Angiotensin II) im Verhältnis zu endogenen Vasodilatoren zu erklären ist (zum Beispiel Prostacyclin, NO) (69).

Im Gefäßsystem ist NO der wichtigste Mediator der endothelabhängigen Vasodilatation. Nach dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnis scheint eine basale Produktion von NO erforderlich zu sein, um einen niedrigen pulmonalen Gefäßtonus aufrechtzuerhalten, und die Dilatation der Pulmonalgefäße ist offensichtlich von der Freisetzung von NO durch endothelabhängige Stimuli abhängig (84-86).

Die basale pulmonale NO-Produktion scheint bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz defizient zu sein und der Verlust an NO-vermittelter Vasodilatation zur Entwicklung einer sekundären pulmonalen Hypertonie beizutragen (88).

Deutlich erhöhte Plasmaspiegel von ET-1 werden bei Patienten mit primärer und sekundärer pulmonaler Hypertonie gemessen (113). Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz

sind die Plasmaspiegel von ET-1 signifikant erhöht und korrelieren mit dem erhöhten PVR (114). Offensichtlich ist die Lunge ein wichtiges Organ sowohl für die Produktion als auch für die Elimination von ET-1 (115); ein Spillover von ET-1 in der Lunge korreliert zudem mit dem PVR bei Patienten mit Herzinsuffizienz (116). Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie findet sich eine erhöhte Expression von ET-1 in pulmonalvaskulären Endothelzellen, woraus geschlossen wird, dass die lokale Freisetzung von ET-1 in der Lunge mit den pathologischen vaskulären Veränderungen bei pulmonaler Hypertonie assoziiert ist (117). ET-1 kann eine konzentrationsabhängige Vasokonstriktion in Pulmonalgefäßen auslösen (122), die überwiegend durch ET_A Rezeptoren vermittelt wird (123).

Es wurde gezeigt, dass NO die Synthese von ET-1 in vitro inhibiert (189). Über eine ET_B Rezeptoraktivierung kann ET-1 wiederum die NO-Synthese stimulieren (190). Der potenteste endogene Vasodilatator NO und der potenteste endogene Vasokonstriktor ET-1 stellen so einen wichtigen Regelkreislauf mit einem negativen Feedback-Mechanismus dar (112).

Eine endotheliale Dysfunktion wurde in Zusammenhang mit dem kardiopulmonalen Bypass gebracht und ging mit einem perioperativen Anstieg der ET-1-Plasmaspiegel einher, der zu einer weiteren Zunahme des PVR bei pulmonaler Hypertonie führte (191).

Die in-vitro-Freisetzung von ET-1 wurde durch NO über eine Inhibierung der Preproendothelin-Synthese (193) supprimiert (189, 192). Bei gesunden Probanden ergaben sich Hinweise, dass NO die ET-1 Produktion inhibiert (194). Die Ergebnisse warfen die Frage auf, ob pathologisch erhöhte ET-1-Spiegel möglicherweise auf eine defiziente NO-Synthese zurückzuführen sind und so die normale Regulation des Gefäßtonus gestört wird. Bislang war nur aus den oben zitierten in-vitro-Untersuchungen (189) und Studien an gesunden Probanden (194) bekannt, dass NO die Synthese von ET-1 inhibiert. Die Effekte von exogen zugeführtem NO auf die zirkulierenden Plasmaspiegel von ET-1 und Big ET-1 und die damit assoziierten hämodynamischen Veränderungen wurden in der klinischen Anwendung noch nicht beschrieben. Ausgehend von der Beobachtung, dass eine Entwöhnung von einer NO-Beatmung ohne Rebound-Phänomen in Studie I und II möglich war, stellte sich die Frage, ob inhalativ verabreichtes NO nicht nur eine physiologisch defiziente NO-Freisetzung in der pulmonalen Zirkulation durch die exogene Zufuhr von NO ersetzt, sondern auch die ET-1 und Big ET-1 Produktion bei Patienten nach LVAD-Implantation moduliert wird.

In Studie III wurde erstmals die Wirkung von inhalativ verabreichtem NO auf die zirkulierenden ET-1- und Big ET-1-Plasmaspiegel bei Patienten nach LVAD-Implantation untersucht. Bei allen Patienten war zum Abgang vom kardiopulmonalen Bypass eine inhalative NO-Therapie begonnen worden. Die Entwöhnung von der inhalativen NO-Behandlung war nach Reduktion der Katecholamintherapie und hämodynamischer Stabilisierung schrittweise durchgeführt und bei allen Patienten ohne Rebound-Phänomen beendet worden.

Die Plasmakonzentrationen von ET-1 in arteriellem, zentralvenösem und pulmonalarteriellem Blut zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Wie bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz zu erwarten, waren die präoperativ gemessenen ET-1- und Big ET-1-Plasmaspiegel deutlich erhöht (114, 119, 195).

Präoperativ korrelierten bei den Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz die Konzentrationen von ET-1 und Big ET-1 aus zentralvenös, pulmonalarteriell und arteriell gewonnenen Plasmaproben signifikant mit den pulmonalarteriellen Drucken, dem PVR und dem PCWP; hingegen bestand keine Korrelation mit dem Cardiac Index, dem ZVD, den arteriellen Drucken und dem SVR. Die Daten stimmen mit dem bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand überein, wonach die ET-1- und Big ET-1-Plasmaspiegel bei schwerer Herzinsuffizienz zum einen den klinischen und hämodynamischen Zustand der Patienten widerspiegeln und zum anderen mit der Höhe der pulmonalarteriellen Drucke und dem PVR korrelieren (119, 196).

Die höchsten mittleren Plasmakonzentrationen von ET-1 wurden intraoperativ am kardiopulmonalen Bypass gemessen. Ein Anstieg des PVR bei primärer und sekundärer pulmonaler Hypertonie während und nach kardiopulmonalem Bypass wurde vielfach beschrieben (197-199) und unter anderem mit einer durch den kardiopulmonalen Bypass ausgelösten endothelialen Dysfunktion erklärt (150). Als eine mögliche Ursache wurde eine Abnahme der basalen endothelialen NO-Freisetzung diskutiert, wobei ein Zusammenhang zwischen einer verminderten NO-Aktivität und einer durch den kardiopulmonalen Bypass verursachten pulmonalen Hypertonie vermutet wurde (150, 200). Die bisher publizierten Studien, die durch den kardiopulmonalen Bypass hervorgerufenen Veränderungen der basalen NO-Produktion auf der Grundlage von Bestimmungen der zirkulierenden NO-Metabolite untersucht haben, kommen zu divergenten Ergebnissen (201-203). Tierexperimentell wurde eine geringe Abnahme der basalen NO-Produktion dokumentiert. Da aber die Reduktion

der basalen NO-Freisetzung nicht mit dem Ausmass der durch den kardiopulmonalen Bypass ausgelösten pulmonalen Hypertonie korrelierte, wurden andere Ursachen für die veränderte pulmonale Gefäßreagibilität nach kardiopulmonalen Bypass diskutiert, wie zum Beispiel die Freisetzung von ET-1 (204).

Ein Anstieg der ET-1-Plasmaspiegel unter dem kardiopulmonalem Bypass wurde in mehreren Studien in Zusammenhang mit einer perioperativen Zunahme des PVR bei pulmonaler Hypertonie gebracht (191, 205, 206). Hohe ET-1-Plasmaspiegel scheinen nach kardiopulmonalem Bypass einen direkten Einfluss auf den PVR auszuüben, unabhängig von einer endothelialen Dysfunktion. Entsprechend wurde eine Korrelation zwischen ET-1-Plasmaspiegeln und dem postoperativ gemessenen Quotienten zwischen pulmonalvaskulärem und systemischem Widerstand (PVR/SVR-Quotient) gefunden (191).

Nach gegenwärtigem Stand der Erkenntnis ist bei Patienten mit präoperativ bekannter pulmonaler Hypertonie ein Einfluß von ET-1 auf einen postoperativ nach kardiopulmonalem Bypass angestiegenen PVR anzunehmen. Dass in Studie III die höchsten ET-1-Plasmaspiegel am kardiopulmonalen Bypass gemessen wurden, steht somit in Einklang mit den publizierten Studien. Da hohe zirkulierende ET-1-Plasmaspiegel auf hohe ET-1-Spiegel in der Mikrozirkulation, d.h. am Wirkort von ET-1 hinweisen und, wie oben ausgeführt, die Effekte von vasodilatierenden endothelabhängigen Faktoren unsicher sind, ist von einer klinisch relevanten Beeinflussung des PVR durch die erhöhten ET-1-Plasmaspiegel auszugehen.

Unter inhalativer NO-Therapie zeigte sich postoperativ im Verlauf über 48 Stunden ein signifikanter Abfall der Plasmaspiegel von ET-1, und die mittleren Plasmakonzentrationen wurden 72 Stunden nach Beendigung der NO-Therapie am niedrigsten gemessen. Der Verlauf der mittleren Big ET-1-Plasmaspiegel war postoperativ uneinheitlicher. Die höchsten Konzentrationen von Big ET-1 im Plasma wurden 12 Stunden postoperativ und die niedrigsten Big ET-1-Plasmaspiegel 72 Stunden nach Absetzen der NO-Therapie bestimmt.

Simultan mit dem Abfall der ET-1- und Big ET-1-Plasmaspiegel zeigte sich im postoperativen Verlauf unter Entlastung des linken Ventrikels durch ein LVAD und Behandlung der sekundären pulmonalen Hypertonie durch inhalative NO-Verabreichung erwartungsgemäß eine signifikante Verbesserung der Hämodynamik.

Der PVR fiel postoperativ signifikant ab und änderte sich im weiteren Verlauf bis 72 Stunden nach Absetzen der NO-Beatmung nicht mehr signifikant. Der Cardiac Index nahm postoperativ signifikant zu, während die Adrenalin-dosierung postoperativ bis 72 Stunden nach Beendigung der NO-Beatmung drastisch reduziert wurde. Die präoperativ pathologisch erhöhten pulmonalarteriellen Drucke und der PCWP waren 12 Stunden postoperativ signifikant abgesunken und blieben bis 72 Stunden nach Beendigung der NO-Beatmung signifikant niedriger als präoperativ. Die arteriellen Drucke, der SVR und der ZVD erfuhren im postoperativen Verlauf keine wesentliche Veränderung. Eine entsprechende Verbesserung der Hämodynamik, verbunden mit einem Abfall der ET-1- und Big ET-1-Plasmaspiegel, wurde auch unter einer Vasodilatantientherapie berichtet; die Autoren führten die Reduktion der bei schwerer Herzinsuffizienz pathologisch erhöhten Endotheline primär auf die hämodynamischen Effekte von Vasodilatoren mit einer Abnahme der pulmonalarteriellen Drucke und des PVR zurück (195).

Unter inhalativer NO-Therapie zwischen 12 und 48 Stunden postoperativ wurde eine signifikante Korrelation zwischen den prozentualen Veränderungen der zentralvenösen Plasmaspiegel von ET-1 und den prozentualen Differenzen der pulmonalarteriellen Drucke im gleichen Zeitraum gesichert. In gleicher Weise korrelierten die ET-1 Konzentrationen mit dem PVR/SVR-Quotienten, der die pulmonalvaskuläre Selektivität einer vasodilierenden Substanz, wie z.B. einer inhalativen NO-Therapie, reflektiert. Die prozentualen Veränderungen der Plasmaspiegel von ET-1 und die entsprechenden Differenzen für den Cardiac Index, den PCWP, den SVR und die verabreichte Adrenalin-Dosierung korrelierten nicht. Es bestand keine Korrelation von Big ET-1-Plasmaspiegeln mit hämodynamischen Parametern.

In dieser Studie konnte demonstriert werden, dass eine inhalative NO-Behandlung die ET-1- und Big ET-1-Plasmaspiegel im Verlauf beeinflusst.

Unter inhalativer NO-Therapie (Differenzen zwischen 12 und 48 Stunden postoperativ) wurde zwischen den zentralvenösen respektive pulmonalarteriellen Plasmaspiegeln von ET-1 und der mittleren inhalativ verabreichten NO-Dosis eine signifikante inverse Korrelation gesichert; in gleicher Weise korrelierten die arteriellen Big ET-1-Plasmaspiegel.

Das heißt, je rascher die inhalative NO Therapie reduziert wurde, um so geringer fielen die ET-1(zentralvenösen und pulmonalarteriellen)- und Big ET-1(arteriellen)-Plasmaspiegel ab und umgekehrt. Diese Korrelation fand sich nicht für die arteriellen ET-1- und die zentral-

venösen beziehungsweise pulmonalarteriellen Big ET-1-Plasmaspiegel. Insofern zeigten sich für ET-1 und Big ET-1 spiegelbildliche Verhältnisse.

Eine schwere Herzinsuffizienz geht mit erhöhten ET-1-Plasmaspiegeln einher, die zum einen mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (119, 207) und zum anderen mit dem Ausmass einer pulmonalen Hypertonie (114) korrelieren. Als Organ ist die Lunge wesentlich für die erhöhten Plasmaspiegel der Endotheline bei Herzinsuffizienz verantwortlich; den Pulmonalgefäßen kommt hierbei eine wichtige Funktion in der Produktion und Clearance von ET-1 zu (208, 209). Bei der chronischen Herzinsuffizienz lässt sich ein Spillover von ET-1 nachweisen, der in direktem Zusammenhang mit dem PVR steht (116). Gleichzeitig konnte eine reduzierte pulmonale Clearance von ET-1 gezeigt werden (196, 210), die durch endotheliale ET_B-Rezeptoren erfolgt (209, 211) und sehr wahrscheinlich auf eine Downregulation von ET_B-Rezeptoren in der Lungenstrombahn zurückzuführen ist (212). Zudem wurde bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz eine signifikante Nettoproduktion von ET-1 und Big ET-1 in den Lungengefäßen nachgewiesen, die sich unter Gabe von Vasodilantien innerhalb von Stunden als reversibel erwies (195). Dabei wurde verdeutlicht, dass bei schwerer Herzinsuffizienz ein pulmonaler Spillover von ET-1 nicht nur auf eine eingeschränkte Clearance von ET-1 in der Lunge, sondern auch auf eine vermehrte Synthese von pulmonalen Endothelinen zurückgeführt werden kann (195).

In der vorliegenden Studie III fielen die am kardiopulmonalen Bypass am höchsten gemessenen ET-1-Plasmaspiegel postoperativ nach LVAD-Implantation im Verlauf ab. Die 12 Stunden postoperativ gewonnenen Plasmaspiegel von ET-1 waren noch deutlich erhöht; unter Entlastung des linken Ventrikels durch ein LVAD und durch die Behandlung der sekundären pulmonalen Hypertonie mittels inhalativer NO-Gabe konnten 12 Stunden postoperativ signifikante hämodynamische Effekte nachgewiesen werden, die sich unter Entwöhnung von der NO-Inhalation und Reduktion der Katecholamine bis zum Studienende nicht mehr wesentlich änderten.

Bedeutsam ist, dass sich nach initialer hämodynamischer Stabilisierung im weiteren Verlauf der inhalativen NO-Therapie zwischen 12 und 48 Stunden postoperativ sowohl eine inverse Korrelation der zentralvenösen respektive pulmonalarteriellen Plasmaspiegel von ET-1 und der mittleren NO-Dosierung zeigte als auch eine Korrelation der ET-1-Plasmaspiegel mit den pulmonalarteriellen Drucken und dem PVR/SVR-Quotienten. Somit ist ein direkter Zusammenhang zwischen der inhalativen NO-Therapie und den ET-1-Plasmaspiegeln einerseits und den damit assoziierten hämodynamischen Veränderungen

andererseits anzunehmen. Auch die arteriellen Big ET-1-Plasmaspiegel korrelierten mit der mittleren NO-Dosierung, nicht aber mit hämodynamischen Parametern. Eine signifikante Korrelation zwischen einem Abfall der ET-1 und Big ET-1-Plasmaspiegel und einer Abnahme der pulmonalarteriellen Drucke nach Gabe von Vasodilantien wurde beschrieben und die Reduktion der Endotheline in ursächlichen Zusammenhang mit einer durch eine Vasodilantientherapie verbesserten Hämodynamik gebracht (195).

Da inhalativ verabreichtes NO ein potenter und selektiver pulmonaler Vasodilatator ist, bestätigen einerseits die Ergebnisse der vorliegenden Studie III diese Befunde; andererseits wurden in der zitierten Untersuchung (195) systemische Vasodilantien eingesetzt. Weil in Studie III mit inhalativem NO ein selektiver pulmonaler Vasodilatator verabreicht wurde, können sich prinzipiell unterschiedliche Effekte auf die pulmonale und systemische Hämodynamik sowie auf die Beeinflussung der Endotheline ergeben. Dies zeigte sich zum Beispiel an den unterschiedlichen Effekten auf ET-1 und Big ET-1; im Gegensatz zur Verabreichung systemischer Vasodilantien fand sich unter NO-Therapie keine Korrelation für die arteriellen ET-1- und die zentralvenösen beziehungsweise pulmonalarteriellen Big ET-1-Plasmaspiegel. Auch korrelierten nur die zentralvenösen, nicht aber die pulmonalarteriellen und arteriellen Plasmaspiegel von ET-1 mit einer Abnahme der pulmonalarteriellen Drucke im zeitlichen Verlauf. Weiterhin bestand keine Korrelation von Big ET-1-Plasmaspiegeln mit den hämodynamischen Veränderungen. Zudem sind die Effekte einer inhalativen NO-Gabe unter den besonderen Bedingungen einer vollständigen Entlastung des insuffizienten linken Ventrikels und Aufhebung der pulmonalvenösen Kongestion durch ein LVAD unmittelbar auf den Pulmonalkreislauf und das rechte Herz fokussiert.

Physiologisch soll die endotheliale Freisetzung von NO die vasokonstriktorischen Effekte von Endothelin antagonisieren; bei der pulmonalen Hypertonie verliert das Endothel jedoch die Fähigkeit, NO zu synthetisieren oder freizusetzen (88, 213). Die inhalative NO-Gabe ersetzt so einen physiologischen Mediator im Zustand einer defizienten endothelabhängigen Vasodilatation.

Darüber hinaus liegt der Schluss nahe, dass die inhalative NO-Therapie nicht nur eine physiologisch defiziente NO-Freisetzung in der pulmonalen Zirkulation durch die exogene Zufuhr von NO ersetzt, sondern auch die Freisetzung von Endothelinen bei Patienten nach LVAD-Implantation moduliert.

Dass NO die Synthese von ET-1 inhibieren kann, war bisher nur unter in-vitro-Bedingungen (189), unter Hypoxie und Normoxie (214, 215) sowie bei gesunden Probanden (194) gezeigt worden.

Die individuellen ET-1 Plasmakonzentrationsgradienten zwischen zentralvenösen und pulmonalarteriellen Plasmaspiegeln nahmen im Verlauf statistisch signifikant ab, und auch bei den arteriell-pulmonalarteriellen Plasmakonzentrationsgradienten von ET-1 war im Trend eine Reduktion erkennbar. Einerseits zeigt dies, dass das physiologische Gleichgewicht zwischen den Gefäßprovinzen wiederhergestellt wurde (195).

Andererseits fand sich eine, wenngleich statistisch nicht signifikante Zunahme des zentralvenös-pulmonalarteriellen Plasmakonzentrationsgradienten von ET-1 72 Stunden nach Absetzen der exogenen inhalativen Zufuhr von NO, ohne dass dieser Anstieg durch hämodynamische Veränderungen, zum Beispiel im Sinne eines Rebound-Phänomens, erklärt werden könnte. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass inhalativ verabreichtes NO die ET-1-Freisetzung inhibiert.

Der Verlauf der Big ET-1 Plasmakonzentrationsgradienten war statistisch nicht signifikant. Allerdings ist der Mechanismus der Clearance von Big ET-1 durch das Endothelin-converting-Enzym prinzipiell von der Clearance des ET-1 durch endotheliale ET_B-Rezeptoren unterschiedlich.

Da ET-1 eine pulmonale Hypertonie induzieren kann deuten die Ergebnisse zusammenfassend darauf hin, dass eine inhalative NO-Therapie über eine selektive Vasodilatation des pulmonalen Gefäßsystems hinaus auch zu einer NO-vermittelten Inhibition des potentesten endogenen Vasokonstriktors der pulmonalen Gefäße führt: ET-1.

Eine inhalative NO-Therapie ist nur passager postoperativ erforderlich, und nach Beendigung der NO -Gabe bleibt ein Rebound-Phänomen mit Wiederanstieg des PVR und konsekutiver Rechtsherzbelastung aus.

Unter den Bedingungen einer linksventrikulären Entlastung durch ein LVAD kann als physiologische Ursache eine Adaptation der Antagonisten NO und Endothelin in der Lungenstrombahn angenommen werden, die dazu führt, dass die Dysfunktion des pulmonalen Gefäßendothels aufgehoben wird. Somit ersetzt die vorübergehende inhalative Therapie mit dem pulmonal selektiven Vasodilatator NO bei Patienten nach LVAD-Implantation nicht nur die bei sekundärer pulmonaler Hypertonie physiologisch defiziente NO-Produktion in der pulmonalen Zirkulation, sondern darüber hinaus wird auch die Freisetzung von Endothelinen moduliert und damit das physiologische pulmonalvaskuläre endotheliale Gleichgewicht und die Balance zwischen der pulmonalen und peripheren Zirkulation wiederhergestellt.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, neue Therapieprinzipien zu entwickeln und zu überprüfen, ob diese geeignet sind, ein Rechtsherzversagen nach Implantation eines LVAD bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz zu verhindern.

Bei Patienten mit chronischem Linksherzversagen erhöht sich der pulmonalvaskuläre Widerstand. Als Ursache wird eine Dysregulation des pulmonalen Gefäßendothels verstanden, die mit einer gestörten Freisetzung von NO und einer erhöhten Expression von Endothelin einhergeht und die bei längerem Bestehen auch strukturelle Veränderungen der Lungenstrombahn nach sich zieht. Bei Patienten mit chronischem Linksherzversagen führt dies zu einer sekundären pulmonalen Hypertonie, die direkt die rechtsventrikuläre Funktion beeinträchtigt und durch eine Vasodilantientherapie zunächst noch reversibel ist.

Nach LVAD-Implantation bei terminaler Herzinsuffizienz steigt häufig der pulmonalvaskuläre Widerstand unter anderem infolge der extrakorporalen Zirkulation weiter an, so daß bei vielen Patienten ein Rechtsherzversagen aufgrund der sekundären pulmonalen Hypertonie mit hoher Morbidität und Mortalität auftritt. Weder positiv inotrope Pharmaka noch systemische Vasodilantien oder gar die sekundäre Implantation eines RVAD konnten das Problem bisher lösen.

Einen völlig neuen Therapieansatz stellt die inhalative Verabreichung von NO dar, welches durch die direkte Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur eine selektive Vasodilatation in der pulmonalen Zirkulation bewirkt und somit konsekutiv die rechtsventrikuläre Nachlast senkt, ohne dabei den systemischen Widerstand zu beeinflussen.

Zunächst wurden die klinischen Effekte einer inhalativen NO-Therapie bei Patienten untersucht, die nach Implantation eines LVAD aufgrund einer rechtsventrikulären Dysfunktion bei sekundärer pulmonaler Hypertonie ein postoperatives low-cardiac-output-Syndrom entwickelt hatten.

Im ersten Teil der Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die ausgeprägtesten hämodynamischen Wirkungen bei einer individuellen NO-Dosis zwischen 25 und 40 ppm NO erreicht werden. Bis zu 40 ppm nahmen der pulmonalvaskuläre Widerstand und der pulmonalarterielle Mitteldruck progredient ab, während der Cardiac Index dosisabhängig signifikant stieg, ohne daß dabei eine Änderung der systemischen Druck- und Widerstandsverhältnisse zu bemerken war. Die pulmonalvaskuläre Selektivität der inhalativen NO-

Therapie sowie die teils dramatische hämodynamische Verbesserung waren somit bestätigt.

Auch unter Dauerapplikation der jeweils individuell ausgetesteten optimalen NO-Dosierung zeigte sich über den gesamten Behandlungszeitraum die oben beschriebene signifikante hämodynamische Verbesserung mit Abnahme der rechtsventrikulären Nachlast bei gleichzeitiger Zunahme des Cardiac Index. Zusätzlich wurde mittels TEE ein stetiger Anstieg der RVEF und ein Abfall des RVEDV dokumentiert. Somit konnte bei den Patienten unter NO-Therapie zunächst die Katecholamingabe deutlich reduziert und die NO-Behandlung ausgeschlichen werden. Im Verlauf der Therapie kam es weder durch eine abrupte Unterbrechung der NO-Zufuhr bei täglich durchgeführten NO-Auslassversuchen noch bei Beendigung der Therapie zu einer hämodynamischen Verschlechterung, was indirekt die Erholung des rechten Ventrikels belegt.

Trotz der insgesamt eindrucksvollen hämodynamischen Verbesserung unter Beatmung mit NO gab es einige Patienten, bei denen trotz hochdosierter Katecholamintherapie und adäquatem Volumenersatz die rechtsventrikuläre Dysfunktion persistierte. Dies wurde darauf zurückgeführt, daß durch Zunahme des Cardiac Index und somit des venösen Rückstromes nach LVAD-Implantation eine Erholung der Rechtsherzfunktion nicht möglich war.

Um die Erholung der Rechtsherzfunktion über eine Minimierung der rechtsventrikulären Schlagarbeit zu ermöglichen, wurde ein zu sämtlichen anderen Therapiestrategien kontroverses Konzept entwickelt, das sowohl der rechtsventrikulären Vorlast und Nachlast als auch der inotropen Therapie Rechnung trägt. Statt wie bisher einen hohen Cardiac Index anzustreben wurde jetzt untersucht, ob nicht bei einem postoperativ recht niedrigen Cardiac Index von 2.5 L/min/m^2 ($\geq 2.3 \text{ L/min/m}^2$ und $\leq 2.8 \text{ L/min/m}^2$) mit daraus folgender Verminderung der Schlagarbeit eine Erholung des rechten Ventrikels möglich ist, ohne dabei jedoch die Organperfusion zu gefährden. Dies beinhaltete neben einer frühzeitig eingeleiteten NO-Beatmung eine minimale Katecholamintherapie und einen restriktiven Volumenersatz.

Deshalb wurde mit der NO-Beatmung bereits intraoperativ bei Abgang vom kardiopulmonalen Bypass begonnen. Ein Cardiac Index von circa 2.5 L/min/m^2 erwies sich bei den analgosedierten und beatmeten Patienten für eine adäquate Organperfusion als ausreichend und zeigte sich darüber hinaus als geeignet, ein Rechtsherzversagen zu verhindern und eine Restitution der rechtsventrikulären Funktion sicherzustellen. Die inhalative NO-Therapie wurde auch hier bei allen Patienten ohne Auftreten eines Rebound-Phänomen beendet.

Bekannt ist, daß Endothelin-1 als potenter endogener Vasokonstriktor (Produktion als auch Elimination hauptsächlich in der Lunge) eine pulmonale Hypertonie auslösen kann und damit als Antagonist zum wichtigsten endothelialen Mediator der pulmonalen Vasodilatation, dem NO, betrachtet wird. Zur Klärung weiterer pathophysiologischer Grundlagen wurden die Plasmaspiegel von ET-1 und Big ET-1 unter NO-Therapie nach LVAD-Implantation gemessen.

Die präoperativen ET-1- und Big ET-1-Plasmaspiegel waren, wie bei terminaler Herzinsuffizienz zu erwarten, deutlich erhöht und korrelierten mit dem pulmonalvaskulären Widerstand. Dass die höchsten Plasmakonzentrationen von ET-1 intraoperativ gemessen wurden steht in Einklang mit anderen Untersuchungen und wurde mit einer durch den kardiopulmonalen Bypass ausgelösten endothelialen Dysfunktion erklärt.

Unter inhalativer NO-Therapie fielen die Plasmaspiegel von ET-1 und Big ET-1 signifikant ab und waren nach Beendigung der Therapie am niedrigsten. Es bestand eine signifikante, inverse Korrelation zwischen der mittleren inhalativen NO-Dosis und den Plasmaspiegeln von ET-1 und Big ET-1. Simultan mit dem Abfall der Plasmaspiegel der Endotheline verbesserte sich die Hämodynamik. Der Abfall des pulmonalarteriellen Druckes korrelierte mit dem Abfall der ET-1-Plasmaspiegel.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, daß eine inhalative NO-Therapie, welche die bei sekundärer pulmonaler Hypertonie pathophysiologisch defiziente endogene NO-Produktion ausgleicht, neben einer pulmonalselektiven Vasodilatation auch zu einer NO-vermittelten Inhibition der Endotheline ET-1 und Big-ET-1 führt. Da auch die Linksherzinsuffizienz durch die mechanische Entlastung mit einem LVAD suffizient behandelt ist, kann sich erneut ein physiologisches Gleichgewicht zwischen den Antagonisten NO und Endothelin in der Lungenstrombahn einstellen, das eine Dysfunktion des pulmonalen Gefäßendothels behebt. Dies erklärt, dass eine NO-Beatmung nur vorübergehend erforderlich ist und nach Beendigung der NO-Inhalation ein Rebound-Phänomen mit Wiederanstieg des pulmonalvaskulären Widerstands und konsekutiver Rechtsherzbelastung ausbleibt.

Zur Unterstützung der rechtsventrikulären Funktion nach Implantation eines LVAD wurden folgende Therapieprinzipien etabliert:

- Eine inhalative NO-Therapie sollte frühzeitig bereits zum Abgang vom kardiopulmonalen Bypass eingesetzt werden.

- Eine intraindividuelle Dosistitration von NO ist sinnvoll um einen optimalen Behandlungseffekt mit der geringst möglichen Dosis zu erzielen.
- Die inhalative NO-Therapie senkt selektiv den pulmonalvaskulären Widerstand und verursacht keine systemische Hypotension. Die rechtsventrikuläre Nachlast fällt ab, ohne dass die linksventrikulären Füllungsdrucke pathologisch ansteigen, da der linke Ventrikel durch das LVAD entlastet ist.
- Tritt trotz NO-Beatmung eine rechtsventrikuläre Dysfunktion auf, so ist zur weiteren Entlastung des rechten Ventrikels ein niedriger Cardiac Index von circa 2.5 L/min/m² angezeigt, um den venösen Rückstrom gering zu halten.
- Dies ist durch eine minimale Katecholamintherapie und einen restriktiven Volumenersatz zu erzielen. Die Reduktion der rechtsventrikulären Schlagarbeit erlaubt eine Erholung der rechtsventrikulären Funktion.
- Die ET-1- und Big-ET-1-Plasmaspiegel fallen um so rascher ab, je langsamer die NO-Dosis reduziert wird, da zwischen den Plasmaspiegeln der Endotheline und der mittleren inhalativen NO-Dosis eine inverse Korrelation gefunden wurde. Daher ist eine schrittweise Entwöhnung der inhalativen NO-Therapie erforderlich, um ein Rebound-Phänomen zu verhindern.
- NO-Auslaßversuche sind geeignet, um in kritischen Fällen die Abhängigkeit von einer NO-Beatmung in der Entwöhnungsphase zu überprüfen.
- Da eine Dysfunktion des pulmonalen Gefäßendothels nach Beendigung der inhalativen NO-Therapie offensichtlich nicht mehr fortbesteht, ist im weiteren klinischen Verlauf in der Regel nicht mit einer erneuten Rechtsherzbelastung durch einen Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands zu rechnen.

7. Literatur

1. Funk M. Epidemiology of end-stage heart disease. In: Hogness JR, Vanantwerp M, eds. The artificial heart: prototypes, policies, and patients. Washington: National Academic Press, 1991: 251-261.
2. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *New England Journal of Medicine* 1971;285:1441-1446.
3. Kannel WB, Savage D, Castelli WP. Cardiac failure in the Framingham study: twenty-year follow-up. In: Braunwald E, Mock MB, Watson JT, eds. Congestive heart failure. New York: Grune & Stratton, 1981: 15-30.
4. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *New England Journal of Medicine* 1987;316:1429-1435.
5. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New England Journal of Medicine* 1991;325:293-302.
6. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *New England Journal of Medicine* 1992;327:669-677.
7. Packer M, Greenberg B, Massie B, Dash H. Deleterious effects of hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine* 1982;306:1326-1331.
8. Hogness JR. Preface. In: Hogness JR, Vanantwerp M, eds. The artificial heart: prototypes, policies, and patients. Washington: National Academic Press, 1991: i-x.
9. Kaye MP. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: ninth official report - 1992. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1992;11:599-606.
10. Young JB, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Clemson BS, Porter CB, Rodeheffer RJ, Kenzora JL. Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report. The

- Cardiac Transplant Research Database Group. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1994;13:353-365.
11. McCarthy PM, James KB, Savage RM, Vargo R, Kendall K, Harasaki H, Hobbs RE, Pashkow FJ. Implantable left ventricular assist device. Approaching an alternative for end-stage heart failure. Implantable LVAD Study Group. *Circulation* 1994;90(Suppl 2):II-83-II-86.
 12. Hogness JR. Clinical effectiveness and need for long-term circulatory support. In: Hogness JR, Vanantwerp M, eds. *The artificial heart: prototypes, policies, and patients*. Washington: National Academic Press, 1991: 65-84.
 13. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine* 1954;37:171-185.
 14. Stuckey JH, Newman MM, Dennis C, Berg EH, Goodman SE, Fries CC, Karlson KE, Blumenfeld M, Weitzner SW, Binder LS, Winston A. The use of the heart-lung machine in selected cases of acute myocardial infarction. *Surgical Forum* 1957;8:342-344.
 15. Cooley DA, Beall AC, Alexander JK. Acute massive pulmonary embolism: successful surgical treatment using temporary cardiopulmonary bypass. *Journal of the American Medical Association* 1961;177:283-286.
 16. Spencer FC, Eiseman B, Trinkle JK, Rossi NP. Assisted circulation for cardiac failure following intracardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1965;49:56-73.
 17. Dennis C, Carlens E, Senning A, Hall DP, Moreno HP, Cappelletti RR, Wesolowski SA. Clinical use of a cannula for left heart bypass without thoracotomy: experimental protection against fibrillation by left heart bypass. *Annals of Surgery* 1962;156:623-637.
 18. DeBaakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *American Journal of Cardiology* 1971;27:3-11.
 19. Mouloupoulos SD, Topaz S, Kolff WJ. Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta - a mechanical assistance to the failing circulation. *American Heart Journal* 1962;63:669-675.
 20. Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN, Sherman JL. Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *Journal of the American Medical Association* 1968;203:113-118.

21. The Working Group on Mechanical Circulatory Support of the National Heart Lung and Blood Institute. Artificial heart and assist devices: directions, needs, costs, societal and ethical issues. Bethesda: National Institutes of Health; 1985. Report No.: NIH-NHLBI-85-2723: 9.
22. Starnes VA, Oyer PE, Portner PM, Ramasamy N, Miller PJ, Stinson EB, Baldwin JC, Ream AK, Wyner J, Shumway NE. Isolated left ventricular assist as bridge to cardiac transplantation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1988;96:62-71.
23. Boujoukos AJ, Martich GD. Mechanical circulatory assist devices. *Journal of Intensive Care Medicine* 1996;11:23-36.
24. Hetzer R, Hennig E, Schiessler A, Friedel N, Warnecke H, Adt M. Mechanical circulatory support and heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1992;11(Suppl):S175-S181.
25. Friedel N, Viazis P, Schiessler A, Warnecke H, Hennig E, Hetzer R. Patient selection for mechanical circulatory support as a bridge to cardiac transplantation. *International Journal of Artificial Organs* 1991;14:276-279.
26. Loebe M, Hennig E, Müller J, Spiegelsberger S, Weng Y, Hetzer R. Long-term mechanical circulatory support as a bridge to transplantation, for recovery from cardiomyopathy, and for permanent replacement. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1997;11(Suppl):S18-S24.
27. Müller J, Wallukat G, Weng YG, Dandel M, Spiegelsberger S, Semrau S, Brandes K, Theodoridis V, Loebe M, Meyer R, Hetzer R. Weaning from mechanical cardiac support in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:542-549.
28. Hetzer R, Müller J, Weng Y, Wallukat G, Spiegelsberger S, Loebe M. Cardiac recovery in dilated cardiomyopathy by unloading with a left ventricular assist device. *Annals of Thoracic Surgery* 1999;68:742-749.
29. Loebe M, Müller J, Hetzer R. Ventricular assistance for recovery of cardiac failure. *Current Opinion in Cardiology* 1999;14:234-248.
30. Oz MC, Argenziano M, Catanese KA, Gardocki MT, Goldstein DJ, Ashton RC, Gelijns AC, Rose EA, Levin HR. Bridge experience with long-term implantable left ventricular assist devices. Are they an alternative to transplantation? *Circulation* 1997;95:1844-1852.
31. Kormos RL, Borovetz HS, Gasior T, Antaki JF, Armitage JM, Pristas JM, Hardesty RL, Griffith BP. Experience with univentricular support in mortally ill cardiac transplant candidates. *Annals of Thoracic Surgery* 1990;49:261-272.

32. Frazier OH, Rose EA, Macmanus Q, Burton NA, Lefrak EA, Poirier VL, Dasse KA. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate 1000 IP left ventricular assist device. *Annals of Thoracic Surgery* 1992;53:1080-1090.
33. Nakatani S, Thomas JD, Savage RM, Vargo RL, Smedira NG, McCarthy PM. Prediction of right ventricular dysfunction after left ventricular assist device implantation. *Circulation* 1996;94(Suppl 2):II-216-II-221.
34. Farrar DJ, Compton PG, Hershon JJ, Fonger JD, Hill JD. Right heart interaction with the mechanically assisted left heart. *World Journal of Surgery* 1985;9:89-102.
35. Sato N, Mohri H, Miura M, Watanabe T, Nitta S, Sato S. Right ventricular failure during clinical use of a left ventricular assist device. *ASAIO Transactions* 1989;35:550-552.
36. Kormos RL, Gasior T, Antaki J, Armitage JM, Miyamoto Y, Borovetz HS, Hardesty RL, Griffith BP. Evaluation of right ventricular function during clinical left ventricular assistance. *ASAIO Transactions* 1989;35:547-550.
37. Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG, Vargo RL, Starling RC, Young JB. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Annals of Thoracic Surgery* 1999;68:2181-2184.
38. Oz MC, Slater JP, Edwards N, Dickstein ML, Beck JR, Spotnitz HM, Levin HR. De-saturated venous-to-arterial shunting reduces right-sided heart failure after cardiopulmonary bypass. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1995;14(Suppl):S172-S176.
39. Moon MR, Castro LJ, DeAnda A, Tomizawa Y, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC. Right ventricular dynamics during left ventricular assistance in closed-chest dogs. *Annals of Thoracic Surgery* 1993;56:54-67.
40. Starr I, Jeffers WA, Meade RH. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. *American Heart Journal* 1943;26:291-301.
41. Kagan A. Dynamic response of the right ventricle following extensive damage by cauterization. *Circulation* 1952;5:816-823.
42. Donald DE, Essex HE. Pressure studies after inactivation of the major portion of the canine right ventricle. *American Journal of Physiology* 1954;14:155-166.

43. Jett GK, Applebaum RE, Clark RE. Right ventricular assistance for experimental right ventricular dysfunction. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1986;92:272-278.
44. Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, Likoff MJ, St John Sutton MG. The right ventricle: physiologic and pathophysiologic considerations. *Critical Care Medicine* 1983;11:323-328.
45. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982;65:1213-1223.
46. Brooks H, Kirk ES, Vokonas PS, Urschel CW, Sonnenblick EH. Performance of the right ventricle under stress: relation to right coronary flow. *Journal of Clinical Investigation* 1971;50:2176-2183.
47. Barnard D, Alpert JS. Right ventricular function in health and disease. *Journal of Clinical Investigation* 1987;12:417-449.
48. Abel FL, Waldhausen JA. Effects of alterations in pulmonary vascular resistance on right ventricular function. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1967;54:886-894.
49. Sarnoff SJ, Berglund E. Ventricular function. I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation* 1954;9:706-718.
50. Pennington DG, Swartz MT. Assisted circulation and mechanical hearts. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1992: 535-550.
51. Farrar DJ, Compton PG, Dajee H, Fonger JD, Hill JD. Right heart function during left heart assist and the effects of volume loading in a canine preparation. *Circulation* 1984;70:708-716.
52. Miyamoto AT, Tanaka S, Matloff JM. Right ventricular function during left heart bypass. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1983;85:49-53.
53. Chow E, Farrar DJ. Effects of left ventricular pressure reductions on right ventricular systolic performance. *American Journal of Physiology* 1989;257:H1878-H1885.
54. Fukamachi K, Asou T, Nakamura Y, Toshima Y, Oe M, Mitani A, Sakamoto M, Kishizaki K, Sunagawa K, Tokunaga K. Effects of left heart bypass on right ventricular performance. Evaluation of the right ventricular end-systolic and end-diastolic pressure-volume relation in the in situ normal canine heart. *Journal of Thoracic and Car-*

- diovascular Surgery 1990;99:725-734.
55. Elbeery JR, Owen CH, Savitt MA, Davis JW, Feneley MP, Rankin JS, VanTrigt P. Effects of the left ventricular assist device on right ventricular function. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1990;99:809-816.
 56. Farrar DJ, Compton PG, Hershon JJ, Hill JD. Right ventricular function in an operating room model of mechanical left ventricular assistance and its effects in patients with depressed left ventricular function. *Circulation* 1985;72:1279-1285.
 57. Morita S, Kormos RL, Eishi K. Left ventricular assistance improves mechanical efficiency of the right ventricle. *Surgical Forum* 1991;42:311-314.
 58. Morita S, Kormos RL, Mandarino WA, Eishi K, Kawai A, Gasior TA, Deneault LG, Armitage JM, Hardesty RL, Griffith BP. Right ventricular/arterial coupling in the patient with left ventricular assistance. *Circulation* 1992;86(Suppl 2):II-316-II-325.
 59. Moon MR, DeAnda A, Castro LJ, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC. Effects of mechanical left ventricular support on right ventricular diastolic function. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1997;16:398-407.
 60. Moon MR, Bolger AF, DeAnda A, Komeda M, Daughters GT, Nikolic SD, Miller DC, Ingels NB. Septal function during left ventricular unloading. *Circulation* 1997;95:1320-1327.
 61. Hendry PJ, Ascah KJ, Rajagopalan K, Calvin JE. Does septal position affect right ventricular function during left ventricular assist in an experimental porcine model? *Circulation* 1994;90(Suppl 2):II-353-II-358.
 62. Daly RC, Chandrasekaran K, Cavarocchi NC, Tajik AJ, Schaff HV. Ischemia of the interventricular septum. A mechanism of right ventricular failure during mechanical left ventricular assist. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1992;103:1186-1191.
 63. Lazar JM, Flores AR, Grandis DJ, Orie JE, Schulman DS. Effects of chronic right ventricular pressure overload on left ventricular diastolic function. *American Journal of Cardiology* 1993;72:1179-1182.
 64. Grossman W. Clinical measurement of vascular resistance and assessment of vasodilator drugs. In: Grossman W, Baim DS, eds. *Cardiac catheterization, angiography, and intervention*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991: 141-151.
 65. Harris P, Segel N, Bishop J. The relationship between pressure and flow in the pulmonary circulation in normal subjects and in patients with chronic bronchitis and mitral stenosis. *Cardiovascular Research* 1968;1:73-82.

66. Charms BL, Brofman BL, Elder JC, Kohn PM. Unilateral pulmonary artery occlusion in man. II. Studies in patients with chronic pulmonary disease. *Journal of Thoracic Surgery* 1958;35:316-331.
67. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718-1723.
68. Tuder RM, Lee SD, Cool CC. Histopathology of pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114(1 Suppl):1S-6S.
69. Leopore JJ, Bloch KD. Nitric oxide and pulmonary hypertension. In: Loscalzo J, Vita JA, eds. *Nitric oxide and the cardiovascular system*. Totowa: Humana Press, 2000: 247-271.
70. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
71. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-526.
72. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1987;84:9265-9269.
73. Feelisch M, Kelm M. Biotransformation of organic nitrates to nitric oxide by vascular smooth muscle and endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1991;180:286-293.
74. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *New England Journal of Medicine* 1993;329:2002-2012.
75. Nathan C. Inducible nitric oxide synthase: what difference does it make? *Journal of Clinical Investigation* 1997;100:2417-2423.
76. Nakane M, Arai K, Saheki S, Kuno T, Buechler W, Murad F. Molecular cloning and expression of cDNAs coding for soluble guanylate cyclase from rat lung. *Journal of Biological Chemistry* 1990;265:16841-16845.
77. Fisher DA, Smith JF, Pillar JS, St Denis SH, Cheng JB. Isolation and characterization of PDE9A, a novel human cGMP-specific phosphodiesterase. *Journal of Biological Chemistry* 1998;273:15559-15564.

78. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990;87:5193-5197.
79. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circulation Research* 1987;61:866-879.
80. Ignarro LJ, Buga GM, Chaudhuri G. EDRF generation and release from perfused bovine pulmonary artery and vein. *European Journal of Pharmacology* 1988;149:79-88.
81. Cremona G, Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW. Endothelium-derived relaxing factor and the pulmonary circulation. *Lung* 1991;169:185-202.
82. Dinh-Xuan AT. Endothelial modulation of pulmonary vascular tone. *European Respiratory Journal* 1992;5:757-762.
83. McMahon TJ, Hood JS, Bellan JA, Kadowitz PJ. N omega-nitro-L-arginine methyl ester selectively inhibits pulmonary vasodilator responses to acetylcholine and bradykinin. *Journal of Applied Physiology* 1991;71:2026-2031.
84. Stamler JS, Loh E, Roddy MA, Currie KE, Creager MA. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation* 1994;89:2035-2040.
85. Blitzer ML, Loh E, Roddy MA, Stamler JS, Creager MA. Endothelium-derived nitric oxide regulates systemic and pulmonary vascular resistance during acute hypoxia in humans. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;28:591-596.
86. Cooper CJ, Landzberg MJ, Anderson TJ, Charbonneau F, Creager MA, Ganz P, Selwyn AP. Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation* 1996;93:266-271.
87. Ontkean M, Gay R, Greenberg B. Diminished endothelium-derived relaxing factor activity in an experimental model of chronic heart failure. *Circulation Research* 1991;69:1088-1096.
88. Cooper CJ, Jevnikar FW, Walsh T, Dickinson J, Mouhaffel A, Selwyn AP. The influence of basal nitric oxide activity on pulmonary vascular resistance in patients with congestive heart failure. *American Journal of Cardiology* 1998;82:609-614.
89. Leier CV, Huss P, Magorien RD, Unverferth DV. Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation* 1983;67:817-822.

90. Rimar S, Gillis CN. Selective pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. *Circulation* 1993;88:2884-2887.
91. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993;78:427-435.
92. Moinard J, Manier G, Pillet O, Castaing Y. Effect of inhaled nitric oxide on hemodynamics and VA/Q inequalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;149:1482-1487.
93. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine* 1993;328:399-405.
94. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:818-819.
95. Roberts JD, Fineman JR, Morin FC, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, Polin RA, Zwass MS, Zayek MM, Gross I, Heymann MA, Zapol WM. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *New England Journal of Medicine* 1997;336:605-610.
96. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *New England Journal of Medicine* 1997;336:597-604.
97. Yoshida M, Taguchi O, Gabazza EC, Yasui H, Kobayashi T, Kobayashi H, Maruyama K, Adachi Y. The effect of low-dose inhalation of nitric oxide in patients with pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal* 1997;10:2051-2054.
98. Williamson DJ, Hayward C, Rogers P, Wallman LL, Sturgess AD, Penny R, Macdonald PS. Acute hemodynamic responses to inhaled nitric oxide in patients with limited scleroderma and isolated pulmonary hypertension. *Circulation* 1996;94:477-482.
99. Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, Savcic M, Eichenberger U, Kleger GR, Fikrle A, Ballmer PE, Nicod P, Bartsch P. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *New England Journal of Medicine* 1996;334:624-629.
100. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338:1173-1174.
101. Roberts JD, Lang P, Bigatello LM, Vlahakes GJ, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993;87:447-453.

102. Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC, Filley S, Ffrench P, Estanove S. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology* 1992;77:880-883.
103. Adataia I, Perry S, Landzberg M, Moore P, Thompson JE, Wessel DL. Inhaled nitric oxide and hemodynamic evaluation of patients with pulmonary hypertension before transplantation. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;25:1656-1664.
104. Semigran MJ, Cockrill BA, Kacmarek R, Thompson BT, Zapol WM, Dec GW, Fifer MA. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;24:982-988.
105. Loh E, Stamler JS, Hare JM, Loscalzo J, Colucci WS. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994;90:2780-2785.
106. Hare JM, Shernan SK, Body SC, Graydon E, Colucci WS, Couper GS. Influence of inhaled nitric oxide on systemic flow and ventricular filling pressure in patients receiving mechanical circulatory assistance. *Circulation* 1997;95:2250-2253.
107. Hess D, Bigatello L, Hurford WE. Toxicity and complications of inhaled nitric oxide. *Respiratory Care Clinics of North America* 1997;3:487-503.
108. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-415.
109. Ohnaka K, Takayanagi R, Yamauchi T, Okazaki H, Ohashi M, Umeda F, Nawata H. Identification and characterization of endothelin converting activity in cultured bovine endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1990;168:1128-1136.
110. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K, Masaki T. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1989;86:2863-2867.
111. Fukuroda T, Kobayashi M, Ozaki S, Yano M, Miyauchi T, Onizuka M, Sugishita Y, Goto K, Nishikibe M. Endothelin receptor subtypes in human versus rabbit pulmonary arteries. *Journal of Applied Physiology* 1994;76:1976-1982.
112. Zellers TM, McCormick J, Wu Y. Interaction among ET-1, endothelium-derived nitric oxide, and prostacyclin in pulmonary arteries and veins. *American Journal of Physiology* 1994;267:H139-H147.

113. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Annals of Internal Medicine* 1991;114:464-469.
114. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992;85:504-509.
115. Dupuis J, Stewart DJ, Cernacek P, Gosselin G. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation* 1996;94:1578-1584.
116. Tsutamoto T, Wada A, Maeda Y, Adachi T, Kinoshita M. Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;23:1427-1433.
117. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine* 1993;328:1732-1739.
118. Zolk O, Quatteck J, Sitzler G, Schrader T, Nickenig G, Schnabel P, Shimada K, Takahashi M, Bohm M. Expression of endothelin-1, endothelin-converting enzyme, and endothelin receptors in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:2118-2123.
119. Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Brandt RR, Wright S, Heublein DM, Kao PC, Edwards WD, Burnett JC. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994;89:1580-1586.
120. Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P, Muller P, Kim J, Oechslin E, Schmitt R, Jones R, Bertel O. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* 1995;346:732-736.
121. Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999;353:133-138.
122. Lipton HL, Hauth TA, Summer WR, Hyman AL. Endothelin produces pulmonary vasoconstriction and systemic vasodilation. *Journal of Applied Physiology* 1989;66:1008-1012.
123. Buchan KW, Magnusson H, Rabe KF, Sumner MJ, Watts IS. Characterisation of the endothelin receptor mediating contraction of human pulmonary artery using BQ123 and Ro 46-2005. *European Journal of Pharmacology* 1994;260:221-226.

124. Picard P, Smith PJ, Monge JC, Rouleau JL, Nguyen QT, Calderone A, Stewart DJ. Coordinated upregulation of the cardiac endothelin system in a rat model of heart failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1998;31(Suppl 1):S294-S297.
125. Guarda E, Katwa LC, Myers PR, Tyagi SC, Weber KT. Effects of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts. *Cardiovascular Research* 1993;27:2130-2134.
126. Zamora MA, Dempsey EC, Walchak SJ, Stelzner TJ. BQ123, an ETA receptor antagonist, inhibits endothelin-1-mediated proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 1993;9:429-433.
127. Böttiger BW, Rauch H, Bohrer H, Motsch J, Soder M, Fleischer F, Martin E. Continuous versus intermittent cardiac output measurement in cardiac surgical patients undergoing hypothermic cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1995;9:405-411.
128. Boldt J, Menges T, Wollbruck M, Hammermann H, Hempelmann G. Is continuous cardiac output measurement using thermodilution reliable in the critically ill patient? *Critical Care Medicine* 1994;22:1913-1918.
129. Francoe M, Troncy E, Blaise G. Inhaled nitric oxide: technical aspects of administration and monitoring. *Critical Care Medicine* 1998;26:782-796.
130. Feigenbaum H. *Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994: 134-180.
131. Jiang L, Wiegers SE, Weyman AE. Right ventricle. In: Weyman AE, ed. *Principles and practice of echocardiography*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994: 901-921.
132. Kovach JA, Minz GS. Assessment of right ventricular function. In: St. John Sutton MG, Oldershaw PJ, Kotler NM, eds. *Textbook of echocardiography and Doppler in adults and children*. Cambridge: Blackwell Science, 1996: 97-115.
133. Jiang L, Levine RA, Weyman AE. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Volume and Function. *Echocardiography* 1997;14:189-206.
134. Jiang L, Handschumacher MD, Hibberd MG, Siu SC, King ME, Weyman AE, Levine RA. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of right ventricular volume: in vitro comparison with two-dimensional methods. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1994;7:150-158.

135. Oe M, Gorcsan J, Mandarino WA, Kawai A, Griffith BP, Kormos RL. Automated echocardiographic measures of right ventricular area as an index of volume and end-systolic pressure-area relations to assess right ventricular function. *Circulation* 1995;92:1026-1033.
136. Lindberg L, Rydgren G, Larsson A, Olsson SG, Nordstrom L. A delivery system for inhalation of nitric oxide evaluated with chemiluminescence, electrochemical fuel cells, and capnography. *Critical Care Medicine* 1997;25:190-196.
137. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;20:301-306.
138. Kriett JM, Kaye MP. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighth official report - 1991. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1991;10:491-498.
139. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* 1983;51:831-836.
140. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. *New England Journal of Medicine* 1998;339:1848-1850.
141. Persijn G, Cohen B, eds. Eurotransplant Foundation: annual report. Leiden: Eurotransplant Foundation, 1995.
142. McManus RP, O'Hair DP, Beitzinger JM, Schweiger J, Siegel R, Breen TJ, Olinger GN. Patients who die awaiting heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1993;12:159-172.
143. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *New England Journal of Medicine* 1998;339:1522-1533.
144. Hunt SA, Frazier OH. Mechanical circulatory support and cardiac transplantation. *Circulation* 1998;97:2079-2090.
145. Frazier OH, Rose EA, McCarthy P, Burton NA, Tector A, Levin H, Kayne HL, Poirier VL, Dasse KA. Improved mortality and rehabilitation of transplant candidates treated with a long-term implantable left ventricular assist system. *Annals of Surgery* 1995;222:327-338.
146. Goldstein DJ, Seldomridge JA, Chen JM, Catanese KA, DeRosa CM, Weinberg AD, Smith CR, Rose EA, Levin HR, Oz MC. Use of aprotinin in LVAD recipients reduces blood loss, blood use, and perioperative mortality. *Annals of Thoracic Surgery*

- 1995;59:1063-1068.
147. Kormos RL, Borovetz HS, Armitage JM, Hardesty RL, Marrone GC, Griffith BP. Evolving experience with mechanical circulatory support. *Annals of Surgery* 1991;214:471-477.
 148. Cave AC, Manche A, Derias NW, Hearse DJ. Thromboxane A2 mediates pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass in the rabbit. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1993;106:959-967.
 149. Fullerton DA, McIntyre RC. Inhaled nitric oxide: therapeutic applications in cardiothoracic surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 1996;61:1856-1864.
 150. Wessel DL, Adatia I, Giglia TM, Thompson JE, Kulik TJ. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993;88:2128-2138.
 151. Fullerton DA, Mitchell MB, Jones DN, Maki A, McIntyre RC. Pulmonary vasomotor dysfunction is produced with chronically high pulmonary blood flow. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996;111:190-197.
 152. Wessel DL. Inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary hypertension before and after cardiopulmonary bypass. *Critical Care Medicine* 1993;21(9 Suppl):S344-S345.
 153. Farrar DJ, Chow E, Compton PG, Foppiano L, Woodard J, Hill JD. Effects of acute right ventricular ischemia on ventricular interactions during prosthetic left ventricular support. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1991;102:588-595.
 154. Waldenberger F, Kim YI, Laycock S, Meyns B, Flameng W. Effects of failure of the right side of the heart and increased pulmonary resistance on mechanical circulatory support with use of the miniaturized HIA-VAD displacement pump system. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996;112:484-493.
 155. Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD, Zapol WM. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology* 1994;80:761-770.
 156. Kadowitz PJ, Nandiwada P, Gruetter CA, Ignarro LJ, Hyman AL. Pulmonary vasodilator responses to nitroprusside and nitroglycerin in the dog. *Journal of Clinical Investigation* 1981;67:893-902.

157. Sibbald WJ, Driedger AA, McCallum D, Cunningham D, Cheung H. Nitroprusside infusion does not improve biventricular performance in patients with acute hypoxaemic respiratory failure. *J Crit Care* 1986;1:197-203.
158. Radermacher P, Santak B, Assmann R, Falke KJ. Prostaglandin E1 and right ventricular function in ARDS. *Intensive Care Medicine* 1989;15:146-147.
159. Pascual JM, Fiorelli AI, Bellotti GM, Stolf NA, Jatene AD. Prostacyclin in the management of pulmonary hypertension after heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1990;9:644-651.
160. Rajek A, Pernerstorfer T, Kastner J, Mares P, Grabenwoger M, Sessler DI, Grubhofer G, Hiesmayr M. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E(1) during heart transplantation. *Anesthesia and Analgesia* 2000;90:523-530.
161. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghiade M, Uretsky BF, McNulty SE, Darius H, Schulman K, Zannad F, Handberg-Thurmond E, Harrell FE, Wheeler W, Soler-Soler J, Swedberg K. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *American Heart Journal* 1997;134:44-54.
162. Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Stenqvist O, Bergh CH, Lindelov B, Wennmalm A, Waagstein F, Lundin S. Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1994;13:366-375.
163. Rich GF, Murphy GD, Roos CM, Johns RA. Inhaled nitric oxide. Selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1993;78:1028-1035.
164. Kieler-Jensen N, Lundin S, Ricksten SE. Vasodilator therapy after heart transplantation: effects of inhaled nitric oxide and intravenous prostacyclin, prostaglandin E1, and sodium nitroprusside. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1995;14:436-443.
165. Fullerton DA, Jaggars J, Wollmering MM, Piedalue F, Grover FL, McIntyre RC. Variable response to inhaled nitric oxide after cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 1997;63:1251-1256.
166. Krasuski RA, Warner JJ, Wang A, Harrison JK, Tapson VF, Bashore TM. Inhaled nitric oxide selectively dilates pulmonary vasculature in adult patients with pulmonary hypertension, irrespective of etiology. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:2204-2211.

167. Rossaint R, Slama K, Steudel W, Gerlach H, Pappert D, Veit S, Falke K. Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine* 1995;21:197-203.
168. Bhorade S, Christenson J, O'Connor M, Lavoie A, Pohlman A, Hall JB. Response to inhaled nitric oxide in patients with acute right heart syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;159:571-579.
169. Girard C, Durand PG, Vedrinne C, Pannetier JC, Estanove S, Falke K, Adnot S, Le-maire F. Case 4-1993. Inhaled nitric oxide for right ventricular failure after heart transplantation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1993;7:481-485.
170. Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, Rose EA, Smith CR, Levin HR, Smerling AJ, Oz MC. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Annals of Thoracic Surgery* 1998;65:340-345.
171. Demirakca S, Dotsch J, Knothe C, Magsaam J, Reiter HL, Bauer J, Kuehl PG. Inhaled nitric oxide in neonatal and pediatric acute respiratory distress syndrome: dose response, prolonged inhalation, and weaning. *Critical Care Medicine* 1996;24:1913-1919.
172. Manktelow C, Bigatello LM, Hess D, Hurford WE. Physiologic determinants of the response to inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997;87:297-307.
173. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, Davis K, Jr., Hyers TM, Papadakos P. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Critical Care Medicine* 1998;26:15-23.
174. Nakajima W, Ishida A, Arai H, Takada G. Methaemoglobinaemia after inhalation of nitric oxide in infant with pulmonary hypertension. *Lancet* 1997;350:1002-1003.
175. Wessel DL, Adatia I, Thompson JE, Hickey PR. Delivery and monitoring of inhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension. *Critical Care Medicine* 1994;22:930-938.
176. Nishimura M, Hess D, Kacmarek RM, Ritz R, Hurford WE. Nitrogen dioxide production during mechanical ventilation with nitric oxide in adults. Effects of ventilator internal volume, air versus nitrogen dilution, minute ventilation, and inspired oxygen fraction. *Anesthesiology* 1995;82:1246-1254.
177. Hogman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G. Bleeding time prolongation and NO inhalation. *Lancet* 1993;341:1664-1665.

178. Samama CM, Diaby M, Fellahi JL, Mdhafar A, Eyraud D, Arock M, Guillosson JJ, Coriat P, Rouby JJ. Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995;83:56-65.
179. Lavoie A, Hall JB, Olson DM, Wylam ME. Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in severe respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996;153:1985-1987.
180. Christenson J, Lavoie A, O'Connor M, Bhorade S, Pohlman A, Hall JB. The incidence and pathogenesis of cardiopulmonary deterioration after abrupt withdrawal of inhaled nitric oxide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;161:1443-1449.
181. Wink DA, Kasprzak KS, Maragos CM, Elespuru RK, Misra M, Dunams TM, Cebula TA, Koch WH, Andrews AW, Allen JS, et al. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science* 1991;254:1001-1003.
182. Oda H, Nogami H, Kusumoto S, Nakujima T, Kurata A, Imai K. Long-term exposure to nitric oxide in mice. *Journal of Japan Society of Air Pollution* 1976;11:150-160.
183. The National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH recommendations for occupational safety and health standards 1988. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 1988;37:1-29.
184. Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ, Evans TE, Higenbottam T, Latimer R, Payen D, Stott SA, Webster NR, Young JD. UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs. *American-European Consensus Conference on ALI/ARDS. Intensive Care Medicine* 1997;23:1212-1218.
185. Imanaka H, Hess D, Kirmse M, Bigatello LM, Kacmarek RM, Steudel W, Hurford WE. Inaccuracies of nitric oxide delivery systems during adult mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1997;86:676-688.
186. Beloucif S, Payen D. A European survey of the use of inhaled nitric oxide in the ICU. Working Group on Inhaled NO in the ICU of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine* 1998;24:864-877.
187. Damiano RJ, La Follette P, Cox JL, Lowe JE, Santamore WP. Significant left ventricular contribution to right ventricular systolic function. *American Journal of Physiology* 1991;261:H1514-H1524.
188. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, Weisfeldt ML. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980;61:626-633.

189. Boulanger C, Luscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *Journal of Clinical Investigation* 1990;85:587-590.
190. Warner TD, Mitchell JA, de Nucci G, Vane JR. Endothelin-1 and endothelin-3 release EDRF from isolated perfused arterial vessels of the rat and rabbit. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1989;13(Suppl 5):S85-S88.
191. Komai H, Adatia IT, Elliott MJ, de Leval MR, Haworth SG. Increased plasma levels of endothelin-1 after cardiopulmonary bypass in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1993;106:473-478.
192. Saijonmaa O, Ristimäki A, Fyhrquist F. Atrial natriuretic peptide, nitroglycerine, and nitroprusside reduce basal and stimulated endothelin production from cultured endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1990;173:514-520.
193. Yokokawa K, Kohno M, Yasunari K, Murakawa K, Takeda T. Endothelin-3 regulates endothelin-1 production in cultured human endothelial cells. *Hypertension* 1991;18:304-315.
194. Ahlborg G, Lundberg JM. Nitric oxide-endothelin-1 interaction in humans. *Journal of Applied Physiology* 1997;82:1593-1600.
195. Stangl K, Dschietzig T, Richter C, Laule M, Stangl V, Tanis E, Baumann G, Felix SB. Pulmonary release and coronary and peripheral consumption of big endothelin and endothelin-1 in severe heart failure: acute effects of vasodilator therapy. *Circulation* 2000;102:1132-1138.
196. Dupuis J, Cernacek P, Tardif JC, Stewart DJ, Gosselin G, Dyrda I, Bonan R, Crepeau J. Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 in pulmonary hypertension. *American Heart Journal* 1998;135:614-620.
197. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1983;86:845-857.
198. Komai H, Yamamoto F, Tanaka K, Murashita T, Shibata T, Sakai H, Kawashima Y. Increased lung injury in pulmonary hypertensive patients during open heart operations. *Annals of Thoracic Surgery* 1993;55:1147-1152.
199. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Annals of Thoracic Surgery* 1991;51:529-531.

200. Kirshbom PM, Jacobs MT, Tsui SS, DiBernardo LR, Schwinn DA, Ungerleider RM, Gaynor JW. Effects of cardiopulmonary bypass and circulatory arrest on endothelium-dependent vasodilation in the lung. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996;111:1248-1256.
201. Morita K, Ihnken K, Buckberg GD, Sherman MP, Ignarro LJ. Pulmonary vasoconstriction due to impaired nitric oxide production after cardiopulmonary bypass. *Annals of Thoracic Surgery* 1996;61:1775-1780.
202. Brett SJ, Quinlan GJ, Mitchell J, Pepper JR, Evans TW. Production of nitric oxide during surgery involving cardiopulmonary bypass. *Critical Care Medicine* 1998;26:272-278.
203. Hiramatsu T, Imai Y, Takanashi Y, Hoshino S, Yashima M, Tanaka SA, Chang D, Nakazawa M. Time course of endothelin-1 and nitrate anion levels after cardiopulmonary bypass in congenital heart defects. *Annals of Thoracic Surgery* 1997;63:648-652.
204. McMullan DM, Bekker JM, Parry AJ, Johengen MJ, Kon A, Heidersbach RS, Black SM, Fineman JR. Alterations in endogenous nitric oxide production after cardiopulmonary bypass in lambs with normal and increased pulmonary blood flow. *Circulation* 2000;102(Suppl 3):III-172-III-178.
205. Hynynen M, Saijonmaa O, Tikkanen I, Heinonen J, Fyhrquist F. Increased plasma endothelin immunoreactivity during cardiopulmonary bypass: a preliminary observation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1992;103:1024-1025.
206. Zhu ZG, Wang MS, Jiang ZB, Jiang Z, Xu SX, Ren CY, Shi MX. The dynamic change of plasma endothelin-1 during the perioperative period in patients with rheumatic valvular disease and secondary pulmonary hypertension. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1994;108:960-968.
207. McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, Dargie HJ, Morton JJ. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:1374-1379.
208. Dupuis J, Goresky CA, Stewart DJ. Pulmonary removal and production of endothelin in the anesthetized dog. *Journal of Applied Physiology* 1994;76:694-700.
209. Dupuis J, Goresky CA, Fournier A. Pulmonary clearance of circulating endothelin-1 in dogs in vivo: exclusive role of ETB receptors. *Journal of Applied Physiology* 1996;81:1510-1515.

210. Dupuis J, Rouleau JL, Cernacek P. Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 contributes to the increase of circulating levels in heart failure secondary to myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:1684-1687.
211. Fukuroda T, Fujikawa T, Ozaki S, Ishikawa K, Yano M, Nishikibe M. Clearance of circulating endothelin-1 by ETB receptors in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1994;199:1461-1465.
212. Kobayshi T, Miyauchi T, Sakai S, Maeda S, Yamaguchi I, Goto K, Sugishita Y. Down-regulation of ET(B) receptor, but not ET(A) receptor, in congestive lung secondary to heart failure. Are marked increases in circulating endothelin-1 partly attributable to decreases in lung ET(B) receptor-mediated clearance of endothelin-1? *Life Sciences* 1998;62:185-193.
213. Eddahibi S, Raffestin B, Braquet P, Chabrier PE, Adnot S. Pulmonary vascular reactivity to endothelin-1 in normal and chronically pulmonary hypertensive rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1991;17:S358-S361.
214. Fagan JM, Rex SE, Hayes-Licitra SA, Waxman L. L-arginine reduces right heart hypertrophy in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999;254:100-103.
215. Kourembanas S, McQuillan LP, Leung GK, Faller DV. Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia. *Journal of Clinical Investigation* 1993;92:99-104.

8. Abkürzungen

AD diast	diastolischer arterieller Druck
AD syst	systolischer arterieller Druck
Big-ET-1	Big Endothelin-1
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	Cardiac Index
EDRF	"endothelium-derived relaxing factor"
ET-1	Endothelin-1
ET _A -Rezeptoren	Endothelin A-Rezeptoren
ET _B -Rezeptoren	Endothelin B-Rezeptoren
GMP	Guanosinmonophosphat
GTP	Guanosintriphosphat
HZV	Herzminutenvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
L-NMMA	N ^G -monomethyl-L-Arginin
LA	linksatrialer Druck
LVAD	linksventrikuläres Assist Device
MAD	arterieller Mitteldruck
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	NO-Synthetasen
PA diast	diastolischer pulmonalarterieller Druck
PA syst	systolischer pulmonalarterieller Druck
PAM	pulmonalarterieller Mitteldruck
PDE-Inhibitor	Phosphodiesterase-Inhibitor
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
RVAD	rechtsventrikuläres Assist Device
RVEDV	rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVEF	rechtsventrikuläre Auswurffraktion
sGC	lösliche Guanylatcyclase
SVR	systemischer Widerstand
SIRS	„systemic-inflammatory-response-Syndrom"
ZVD	zentralvenöser Druck

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Chef Herrn Prof. Dr. R. Hetzer, der meine wissenschaftlichen Arbeiten jederzeit förderte und unterstützte.

Ebenso bedanke ich mich bei meinem ehemaligen Chef Herrn Prof. Dr. E. Jähnchen, der mich während meiner klinisch-pharmakologischen Ausbildung zum selbstständigen und reflektierten wissenschaftlichen Arbeiten anleitete, und bis heute ein engagierter Diskussionspartner für meine wissenschaftlichen Arbeiten ist.

Bei Herrn PD. Dr. B. Hoher bedanke ich mich für die Zusammenarbeit bei den Untersuchungen der Endotheline, ohne den dieses Projekt nicht zustande gekommen wäre.

Bei der graphischen Gestaltung der Abbildungen war mir Frau A. Gaussmann behilflich, und bei der redaktionellen Überarbeitung hat mich Frau A. Bennhenour unterstützt.

Herzlich danken möchte ich den Herren G. Günther und S. Buz sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, deren Unterstützung ich fand, um die wissenschaftlichen Projekte neben der Routinetätigkeit in einem umfangreichen Klinikbetrieb auf der Intensivstation des Deutschen Herzzentrums Berlin durchführen zu können.

10.Eidesstattliche Versicherung

Gemäß der Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, an Eides statt:

- daß keine staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind
- daß weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde
- daß die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt und die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden
- daß die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften sowie die Literatur vollständig angegeben sind
- daß mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist

Berlin, September 2001

Dr. med Frank-Dietrich Wagner